Aus der Strahlenabteilung des Städtischen Auguste-Viktoria
Krankenhauses
Berlin - Schöneberg

Dirigierender Arzt: Professor Dr. med. Walter Frommhold

Gesichtspunkte zur Reduzierung der Hypothyreoserate nach Radiojodtherapie

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Renate Helle
aus Bad Liebenwerda

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552705_0032

Aus der Strahlenabteilung des Städtischen Auguste-Viktoria
Krankenhauses
Berlin - Schöneberg

Dirigierender Arzt: Professor Dr. med. Walter Frommhold

Gesichtspunkte zur Reduzierung der Hypothyreoserate nach Radiojodtherapie

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Renate Helle
aus Bad Liebenwerda

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz N a u m a n

Referent: Professor Dr. med. Walter F r o m m h o l

Korreferent: Professor Dr. med. Max S c h w a b

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 21 NOV. 1968

GESICHTSPUNKTE ZUR REDUZIERUNG DER HYPOTHYREOSERATE NACH RADIOJODTHERAPIE

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

I. Historische Entwicklung
II. Definition und Pathogenese der Hyperthyreose
III. Therapiemöglichkeiten der Hyperthyreose und Indikationen zur Radiojodtherapie
IV. Die Hypothyreose als Spätfolge der J^{131}-Therapie

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Methodik und Material
II. Klinische Ergebnisse nach Radiojodtherapie
III. Hypothyreoserate
    1. Das Schilddrüsengewicht
        a) Berechnungen
        b) Gegenüberstellung von berechnetem zu geschätztem Gewicht
        c) Schilddrüsengewicht und Altersverteilung
    2. Applizierte Menge an radioaktiver Substanz (Dosis)
        a) Berechnung in rad
        b) Gegenüberstellung von rad und mCi
        c) Beziehung von rad, Alter und Hypothyreoserat
    3. Hormonaktives Jod (BEJ) in % des PBJ
        a) Prozentuale Verteilung zueinander und Hypothyreose
        b) Altersverteilung
    4. Effektive Halbwertzeit und Sedativa
    5. Maximale Speicherung des Jods in der Schilddrüs in % der zugeführten Dosis vor und unter J^{131}-Therapie
    6. Umsatzgeschwindigkeitsindex vor und nach der Therapie.

IV. Besprechung der permanenten Hypothyreosen mit Analyse der Faktoren, die für sie mitbestimmend sind.

V. Diskussion der Ergebnisse

C. ZUSAMMENFASSUNG

D. LITERATURVERZEICHNIS

GESICHTSPUNKTE ZUR REDUZIERUNG DER HYPOTHYREOSERATE NACH RADIOJODTHERAPIE

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

I. HISTORISCHE ENTWICKLUNG

Das Erscheinungsbild der Hyperthyreose ist in seiner klassischen Form durch die Trias Struma, Exophthalmus und Tachycardie charakterisiert, wie sie erstmals 1840 von BASEDOW herausgestellt wurde. Die erste Beschreibung einer Hyperthyreose geht jedoch bereits auf das Jahr 1802 durch FLAJAMI zurück. 1895 bewies MAGNUS LEVY durch Gabe getrockneten Schilddrüsenextraktes die stoffwechselsteigernde Wirkung des Hormons. KENDALL isolierte 1916 das Thyroxin aus der Schilddrüse, und zehn Jahre später ermittelte HARRINGTON die Strukturformel des 3, 5, 3', 5' Jodthyronin. 1951 wurde die Kenntnis über die Hormonsynthese der Schilddrüse durch die Entdeckung des Trijodthyronins durch PITT RIVERS und GROSS erweitert.

Das Jahr 1934 brachte für die Schilddrüsendiagnostik einen entscheidenden Wendepunkt. FERMI gelang es, durch Neutronenbeschuß des Telluriums radioaktives Jod^{128} mit der Halbwertzeit (HWZ) von 25 Minuten herzustellen. Drei Forschergruppen verfolgten unabhängig voneinander den Weg des Jods im Organismus mit Hilfe dieser radioaktiven Substanz im Tierexperiment. 1938 berichtete die Gruppe von ROBERTS, HERTZ und EVANS über die Verwendung des Jod^{128} als Indikator, wobei sie an Kaninchenversuchen feststellten, daß sich nach Applikation von radiomarkiertem Jod^{128} das Jod nur in der Schilddrüse und im Harn wiederfand.

Damit war die entscheidende Entdeckung gemacht, daß mit Hilfe des radioaktiven Jods etwas über den Jodstoffwechsel im Organismus ausgesagt werden kann. Die genannten Verfasser wiesen 1941 die Beziehungen zwischen der Schilddrüsenaktivität und der Jodspeicherung nach sowie die Zunahme der letzteren nach Gaben von thyreotropem Hormon (TSH). Die Arbeitsgruppe von HAMILTON und SOLEY benutzte Jod^{131} mit einer HWZ von 8.04 Tagen, da ihnen die Aufzeichnung der Radioaktivität mit dem Geigerzählrohr wegen der kurzen HWZ des Jod^{128} unmöglich erschien.

Die ersten direkten Messungen der Aktivität über der Schilddrüse erfolgten 1940 mit einem Geigerzählrohr.

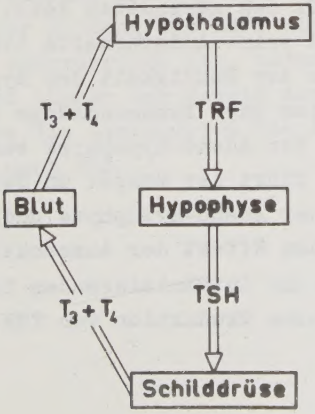
Die dritte Forschergruppe - LEBLOND und SUE aus Paris - arbeitete mit Jod^{128} in Tierversuchen.

In Deutschland wurde das Radiojod für die Diagnostik der Schilddrüse zuerst von BILLION, OEFF, KLAUER (Berlin) und HORST (Hamburg) 1951 eingeführt.
Sein therapeutischer Einsatz geht auf HORST und OBERDISSE zurück.

A. II. DEFINITION UND PATHOGENESE DER HYPERTHYREOSE

Noch immer ist es schwierig, wegen der Vielzahl der pathogenetischen Beziehungen - wie das die neuesten Arbeiten von BANSI, FELLINGER, UTHGENANNT und HORSTER zeigen - die Frage nach der Pathogenese der Hyperthyreose grundsätzlich zu klären.

Zwischen Schilddrüse und Hypophyse besteht folgender Reglermechanismus:
Das von der Schilddrüse ausgeschüttete, im Blut kreisende Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) reichert sich im Hypothalamus am Boden des 3. Ventrikels an und bedingt die Ausschüttung einer neurohumoralen Substanz des Hypothalamus des "Thyropin-Releasing-Factor" (TRF). Dieses Neurosekret gelangt über einen pfortaderähnlichen Kreislauf zur Hypophyse und stimuliert diese zur Abgabe des Thyreotropins (TSH). TSH fördert seinerseits die erhöhte Jodaufnahme in den Follikelepithelien der Schilddrüse und aktiviert das Ferment Protease im Kolloid, wodurch das Thyroxin vom Thyreoglobulin in seiner Stapelform abgespalten wird und in die Blutbahn übertritt. Bei einer bestimmten Höhe des Hormon-Blut-Spiegels wird rückläufig die Ausschüttung des TSH gebremst.



Reglermechanismus zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Schilddrüse.

Bei der Hyperthyreose ist dieser Reglermechanismus unterbrochen. Dabei kann die Fehlregulation von der Schilddrüse selbst ausgehen, bedingt durch eine Autonomie des Schilddrüsengewebes.
Daneben wird die Frage diskutiert, ob die Fehleinstellung der Achse zwischen Schilddrüse und Hypophyse dadurch zustande kommt, daß primär TSH vermehrt ausgeschüttet wird, eng gekoppelt mit der möglichen Ausschüttung des Exophthalmus Producing-Factor (EPF) und der damit verbundenen Entwicklung eines Exophthalmus.

Bei der Hyperthyreose werden gelegentlich vermehrt Autoantikörper der Schilddrüse nachgewiesen. Als Antigene wurden das Thyreoglobulin im Kolloid und Eiweiße aus den Follikelzellen im Serum beobachtet. Nach den Arbeiten von BURGER-GIRARD (1964), FELLINGER (1965) und UTHGENANNT (1966) läßt sich der Antikörpernachweis über verschiedene Methoden führen, wobei der passive Haemagglutinationstest bevorzugt wird.
Es ist bisher aber nicht nachgewiesen, daß hier ein ursächlicher Zusammenhang besteht.

Die vermehrte TSH-Produktion kann durch eine relative Unempfindlichkeit für den adaequaten Reiz, den Thyroxin-Blutspiegel, bedingt sein. Andererseits liegt die Vermutung nahe, daß wegen der Häufigkeit der Hyperthyreose bei Frauen im Klimakterium enge Zusammenhänge zwischen der Gonadenfunktion und der Adeno-Hypophyse bestehen.
Nach LEDERER (1950) führt der Mangel an Sexualhormon zu einer Stimulierung der Adeno-Hypophyse und provoziert neben dem spezifischen Effekt der Ausschüttung von follikelstimulierendem und luteinisierendem Hormon die vermehrte unspezifische Produktion von TSH.

Es wird somit angenommen, daß als globale Mitreaktion überkompensierend vermehrt Thyroxin ausgeschüttet wird. Eine durch die Adeno-Hypophyse parallel geschaltete Überfunktion der Schilddrüse, die den ursprünglichen Mangel im Bereich der Gonaden nicht ausgleicht, würde bedeuten, daß TSH vermehrt im Blut von klimakterischen Hyperthyreotikerinnen vorhanden und nachweisbar sein müßte. Gelungen ist dieser Nachweis bisher nicht. Erklärend führt RAWSON die rasche Neutralisation des TSH durch das hyperaktive Schilddrüsengewebe und lymphatische Gewebe an.

Eine weitere Feststellung zur Klärung der Pathogenese der Hyperthyreose war der Nachweis des Long-Acting-Thyroid-Stimulator (LATS) von ADAMS im Blut von Hyperthyreotikern. ADAMS nahm zunächst an, daß LATS mit dem TSH identisch sei oder eine Abart desselben darstelle, beobachtete jedoch später, ebenso wie HORSTER, daß sich LATS auch nach Hypophysektomie nachweisen ließ. Somit war der Sitz der LATS-Bildung außerhalb der Hypophyse zu suchen.

Chemisch handelt es sich um ein Gammaglobulin mit gleichartigen Eigenschaften wie die Thyreoglobulin-Antikörper. Ob zur Bildung des LATS ein Antigenstimulus der Schilddrüse erforderlich ist, bedarf der Klärung. Desgleichen steht bisher der Beweis der Hypothese - ob möglicherweise die Lymphocyten die Bildungsstätte des LATS sind - noch aus.

A. III. THERAPIEMÖGLICHKEITEN DER HYPERTHYREOSE UND INDIKATION ZUR RADIOJODTHERAPIE

Heute stehen sich in der Therapie der Hyperthyreose die chirurgische, konservative und die Radiojod-Therapie gegenüber.

Die Therapie der Hyperthyreosen bestand bis 1940 in einem vorwiegend chirurgischen Vorgehen und begann im Jahre 1771 mit der ersten Knotenexstirpation durch VOGEL. Sie wurde durch die subtotale Strumaresektion von BILLROTH (1877) und KOCHER (1883) verbessert. Das Operationsrisiko beträgt unter den heutigen verbesserten Operationsbedingungen nicht mehr als 1 %, eine Rekurrenzparese wird bei höchstens 1 % der Fälle angegeben; postoperative tetanische Anfälle durch Mitentfernung der Nebenschilddrüsen sind Seltenheiten geworden, jedoch sprechen oft ein hohes Alter mit cardialer Insuffizienz sowie eine retrosternal gelegene Struma gegen eine Operation.

Die konservativen Verfahren der Strumabehandlung reichen bis zum Jahre 1811 - der Entdeckung des Jods durch COURTOIS - zurück. COINDID (1820) und BASEDOW (1840) führten das Jod in die Behandlung der Hyperthyreosen ein.
1943 wurde von MACKENZIES und ASTWOOD der Wirkungsmechanismus der Thyreostatika weitgehend aufgeklärt.
Im gleichen Jahre wurde von ASTWOOD die Hyperthyreose erstmals erfolgreich mit Harnstoffderivaten behandelt. Angriffspunkt ist die fermentative Oxydation des Jodids und die Jodanlagerung an das Thyrosin.

Zehn Jahre nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen wurden diese zur Behandlung der benignen Struma durch WILLIAMS, MAYO und BECKER verwendet, später auch für die Struma maligna. Heute findet die Röntgentherapie lediglich noch Anwendung bei der strahlensensiblen Thyreoiditis HASHIMOTO
Eine kritische Nachuntersuchung von RIEDER (1930) an Basedow-Kranken und LAHM (1953), die mit Röntgenstrahlen therapiert wurden, ergab eine dämpfende Wirkung auf die klinische Symptomatik, wobei der Wirkungsmechanismus ungeklärt blieb. Man nahm an, daß dabei vielfach nur glanduläre Neurosen therapiert worden waren.
Die Nachteile der Röntgentherapie der Hyperthyreose wurden durch die Dosishöhe und die begrenzte Hauttoleranz verursacht. Da die Behandlung stationär durchgeführt werden mußte und sich lange Zeiträume ergaben, traten häufig auch soziale Härten auf. Bei einer Überdosierung fand RIEDER eine Verschlechterung der Hyperthyreose, LAHM hingegen stellte eine Volumendifferenz und teilweise die Entwicklung einer Hypothyreose fest.
RIEDER gibt ferner an, daß ein Teil der mit Röntgenstrahlen therapierten hyperthyreoten Schilddrüsen später reseziert wurden; histologisch ließ sich keine Zerstörung der hyperaktiven Schilddrüsenzellen nachweisen.

Das Radiojod zur Therapie der Hyperthyreose fand erstmals 1942 von HERTZ und ROBERTS sowie HAMILTON und LAWRENZ Anwendung. Durch HORST und OBERDISSE wurde es in Deutschland in die Schilddrüsenbehandlung eingeführt.

Heute ist das radioaktive Jod^{131} aus der Therapie der Hyperthyreose nicht mehr wegzudenken. Durch Langzeitbeobachtungen wurde jetzt auf die Nachteile der Radiojodtherapie aufmerksam gemacht.

In den letzten Jahren wurden immer wieder Berichte bekannt(BELLING und EINHORN(1961), DUNN und CHAPMAN (1964), GREEN und WILSON (1964), SCHNEIDER, 1965, BANSI, 1967, GAUWERKY und PETERSEN, 1967, sowie LANGBEIN, 1967) über das gehäufte Auftreten von Hypothyreosen bei einem längeren Beobachtungszeitraum. Nach 10 - 15 Jahren ergaben sich Hypothyreoseraten von 20 - 44 %. Trotz dieser Komplikationsrate hat die Radiojodtherapie ihre Bedeutung behalten.

Die Hauptindikationen der Radiojodtherapie sind:

1. Höheres Lebensalter und Thyreocardiopathien,
2. Hyperthyreosen mit Augenerscheinungen, die eine deutliche Tendenz zur Progredienz zeigen
3. Kleine Strumen
4. Recidive nach Operationen
5. Toxische Adenome

Es wird geraten, bei jüngeren Patienten von der Radiojodtherapie Abstand zu nehmen, da eine genetische Schädigung diskutiert wird. STARR, JAFFE und OETTINGER (1964) berichten über Beobachtungen nach Radiojodtherapie geborener Kinder, die keine nachweisbaren Schädigungen aufwiesen.

In diesem Zusammenhang soll erwähnt werden, daß 1966 von CONRAD, RALL und SUTOW ein Bericht vorgelegt wurde über Kontrolluntersuchungen 11 Jahre nach einem radioaktiven Fall out auf den Marshall-Inseln. Bei den 1954 exponierten Jugendlichen kam es nachweislich durch die Atomexplosion - im Gegensatz zu einem Vergleichskollektiv auf den benachbarten Inseln - zu deutlichen Veränderungen der Schilddrüse. Es wurden Hypothyreosen, adenomatöse Veränderungen und Schilddrüsencarcinome nachgewiesen.

Somit können als Kontraindikationen zur Radiojodtherapie gelten:

1. Jüngere Patienten wegen der theoretisch möglichen genetisch schädigenden Wirkung
2. Patienten während der Gravidität und Lactationsperiode
3. Patienten mit großen, knotigen Strumen, die oft intrathorakal sitzen und zu einer mechanischen Behinderung führen können.

A. IV. DIE HYPOTHYREOSE ALS SPÄTFOLGE DER RADIOJODTHERAPIE

Nach den Publikationen der letzten Jahre haben sich die Berichte über das Auftreten der Hypothyreose als Komplikation nach Radiojodtherapie gehäuft. Die Untersuchungen bis zu 15 Jahren nach der Therapie ergeben eine Komplikationsrate zwischen 20 % und 44 %.

DUNN, BELING und EINHORN, LARSSON sowie SCHNEIDER werfen die Fragen nach der Entstehung der Späthypothyreose auf. In den verschiedenen Arbeiten wird die Höhe der Dosis in Relation zum Schilddrüsengewicht vordergründig herausgestellt. Bei allen Autoren wird von einem palpatorisch geschätzten Schilddrüsengewicht ausgegangen.
Die unterschiedliche Angabe über den prozentualen Anteil einer Späthypothyreose nach Radiojodtherapie in der Weltliteratur war Anlaß, unser Patientengut nach den Therapieergebnissen aufzuschlüsseln und die Hypothyreoserate an unserem Institut zu ermitteln.
Diese Arbeit stellt die Bedeutung des Schilddrüsengewichtes - mathematisch nachberechnet - für die Dosishöhe des radioaktiven Jod^{131} besonders heraus.

Ebenso wirft sie die Frage auf, ob von 1956 bis 1964 an unserem Institut nach heutiger endokrinologischer Kenntnis tatsächlich Hyperthyreosen mit Jod^{131} therapiert wurden, oder ob neben einem falsch geschätzten Schilddrüsengewicht eine Fehlregulation von Fermentsystemen der Schilddrüse die Entstehung einer Hypothyreose bewirkt haben.

Bei der Hypothyreose unterscheiden wir nach dem Verlauf die t e m p o r ä r e n von den p e r m a n e n t e n Hypothyreosen. Unter einer temporären Hypothyreose verstehen wir eine vorübergehende Unterfunktion der Schilddrüse bis zu einem Jahr nach Jod^{131}-Therapie. Erklärend wird eine vorübergehende Schädigung der Parenchymzellen angeführt. Ursächlich soll das begleitende Oedem, das nach einer Therapie mit radioaktiven Substanzen auftreten kann, eine Druckatrophie verursachen. Jedoch müssen sich diese Veränderungen innerhalb kurzer Zeit zurückgebildet haben, damit es nicht zu einer irreversiblen Druckatrophie der Zellen kommt.

Permanent bezeichnen wir eine Hypothyreose dann, wenn sie sich nach einem Jahr nicht zurückgebildet hat. Pathologisch-anatomisch werden von ZUCKSCHWERDT und Mitarbeiter dabei bindegewebige Umwandlungen des Schilddrüsengewebes bei gleichzeitiger Thrombosierung der Gefäße beschrieben. Als Folge der Ausbreitung der bindegewebigen Räume kann eine Druckatophie der verbliebenen aktiven Schilddrüsenzellen eintreten. Diese Veränderungen sind nicht gleichmäßig verteilt, sondern finden sich besonders im Zentrum der Schilddrüse lokalisiert.

Entsprechend dem hohen Anteil der Frauen bei der Hyperthyreose sind auch die posttherapeutischen Hypothyreosen bevorzugt bei dem weiblichen Geschlecht anzutreffen.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. METHODIK UND MATERIAL

a) METHODIK

In den Jahren von 1956 bis 1964 wurden an der Isotopenabteilung der Strahlenabteilung des Städt. Auguste-Viktoria-Krankenhauses, Berlin-Schöneberg, etwa 4.700 Radiojodteste nach dem Zweiphasenstudium durchgeführt. Bei 450 Patienten = 9 % wurde eine Hyperthyreose diagnostiziert, 160 von ihnen (33 %) einer Radiojodtherapie zugeführt.

Von diesen Patienten waren 91 % Frauen und 9 % Männer.

NORMALWERTE:

In den an unserer Klinik nach dem Zweiphasenstudium von HORST bestimmten Radiojodtesten lagen die Normwerte der Jodaufnahme nach 2-, 4- und 48 Stunden in dem auf der Kurve bezeichneten Bereich. Die Serumfraktionierung wurde nach den Angaben von HORST wie folgt bestimmt:

1. Die Messung des Gesamtserumjodspiegels nach 48 Std. durch den Bohrlochszintillationszähler
2. Die Bestimmung des proteingebundenen Jods (PBJ) nach CHAIKOFF, TAUROG und REINHARDT
3. Die Extraktion des hormonaktiven Jods (BEJ) aus dem Serum nach der Methode von TREVORROV.

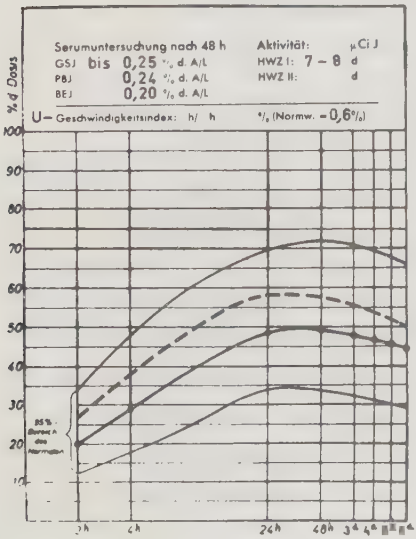
Das Gesamtserumjod (GSJ) nach 48 Std. betrug bei den nicht hyperthyreoten Patienten 0.02 bis 0.25 % der Dosis/Ltr., von denen 90 - 100 % in proteingebundener Form vorlagen, d.h. Mono- und Dijodthyrosin sowie Trijod- und Tetrajodthyronin.

Mit einer Streuungsbreite von 60 - 100 % des PBJ ließ sich das hormonaktive Jod in Form von Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) im Butanolextrakt als BEJ nachweisen.

Der Umsatzgeschwindigkeitsindex nach HEILMANN und ERNST beträgt bei nicht hyperthyreoten Patienten 0.6 und wird aus folgendem Verhältnis berechnet:

$$\frac{\text{PBJ in \% d. Dosis/Ltr.}}{\text{mittl.Jodaufnahme in \% d. Dosis/Ltr.}} = 0.6$$

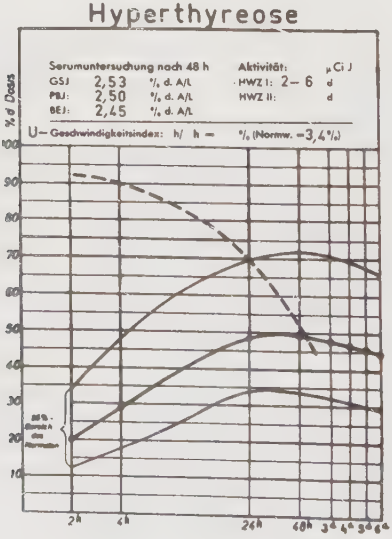
ZUM BEISPIEL:



Im Gegensatz dazu zeigt die HYPERTHYREOSE eine erhöhte Jodaufnahme (Jodavidität) nach 2- und 4 Std., eine verkürzte Ausschüttungshalbwertzeit, erkennbar an dem Abfall der Jodspeicherungskurve nach 48 Std. Mit dem Bohrlochszintillationszähler wird ein erhöhter Gesamtserumjodspiegel festgestellt, wobei der größte Anteil des radioaktiven Jods in proteingebundener Form (PBJ) und eine unterschiedlich kleinere Fraktion im Butanolextrakt (BEJ) vorliegt.

Die gemessene effektive HWZ beträgt zwischen 2- und 6 Tagen. Der Umsatzgeschwindigkeitsindex ist erhöht.

ZUM BEISPIEL:



b) MATERIAL

1) ANAMNESTISCHE AUSWERTUNG

Wie im obigen Abschnitt erwähnt, waren von den 160 mit Radiojod therapierten Patienten 91 % Frauen.
Das Maximum des Lebensalters lag mit 47 % aller Hyperthyreotiker im 5. Lebensjahrzehnt.
Davon:

27 % Unipara
33 % Multipara
40 % Nonpara.

Wir teilten das Krankengut nach den klinisch erhobenen Hauptbeschwerden ein und fanden in

60 % neuro-vegetative Symptome,
20 % der Patienten gaben überwiegend cardiale Beschwerden an,
7 % klagten über Diarrhoen,
7 % über eine Zunahme des Halsumfanges,
6 % berichteten über allgemeine Erschöpfungszustände.

2) AUGENSYMPTOME

a) vor der Therapie mit Jod^{131}:

71 % der Patienten hatten keinen Exophthalmus.
25 % hatten einen leichten,
4 % einen schweren Exophthalmus.

b) nach der Therapie mit Jod^{131}:

2,5 % der Patienten entwickelten einen Exophthalmus im Anschluß an dieselbe.

c) Schweregrad:

2,5 % der Exophthalmiker mußten wegen der Schwere der Augensymptome nach der Radiojodtherapie zusätzlich einer Strahlentherapie des retrobulbären Gewebes zugeführt werden.

3) VORBEHANDLUNG

Von den der Radiojodtherapie zugeführten Patienten waren vorbehandelt:

60 % überhaupt nicht,
12 % konnten keine Angaben machen,
10 % thyreostatisch,
10 % unspezifisch sedierend,
6 % teilreseziert,
2 % radiotherapiert.

4) Der VERLAUF DER HYPERTHYREOSE wurde in

64 % der Patienten als chronisch-progredient angegeben. Bei den
36 % des übrigen Patientenmaterials war der Verlauf chronisch oder subakut.

5) Im SZINTIGRAMM ermittelten wir folgende Aufteilung:

65 % Struma parenchymatosa symmetrica,
25 % Struma nodularis
7 % heiße Knoten,
6 % polycystischer Umbau
5 % Strumarecidive
4 % Struma parenchymatosa asymmetrica.

Wichtig zur Abklärung der Späthyperthyreose erschien die Frage, ob tatsächlich nur Hyperthyreosen radioreseziert wurden.

Auf Grund der wachsenden Kenntnisse der letzten Jahre auf dem Gebiete der Endokrinologie haben wir unsere 160 mit Jod^{131} therapierten Patienten nach heutigem Wissen der Pathophysiologie des Jodstoffwechsels der Schilddrüse anhand der damals vor der Therapie Jod^{131} durchgeführten Radiojodteste nach der Richtigkeit der Diagnose überprüft. Uns interessierte damals die Frage, ob die Patienten zur Zeit der Therapie hyperthyreot waren, eine kompensierende Hyperplasie aufwiesen oder aber eine Jodfehlverwertung vorlag, die bei euthyreoter Stoffwechsellage eine Hyperthyreose vortäuschen kann.

Bei den 160 mit Jod^{131} therapierten Patienten handelte es sich nach dem heutigen Stand des Wissens bei

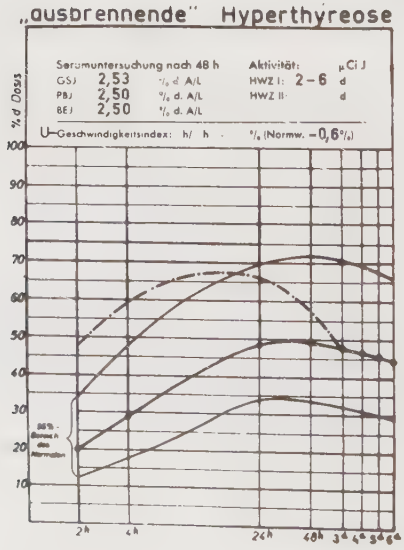
101 Patienten = 63 % um eine HYPERTHYREOSE

mit dem Nachweis der Hyperavidität, Hypersekretion, erhöhtem Gesamtserumjod, einem PBJ von 90% des GSJ sowie einem BEJ, das nicht unter 60 % des PBJ liegt, d.h. einer regelrechten Fraktionierung.

(s. Kurve S. 14)

Die "ausbrennende" HYPERTHYREOSE
zeigt eine Jodspeicherungskurve im oberen Normbereich mit einer verkürzten Ausschüttungshalbwertzeit. Das Gesamtserumjod ist erhöht und zeigt eine regelrechte Fraktionierung.

ZUM BEISPIEL:

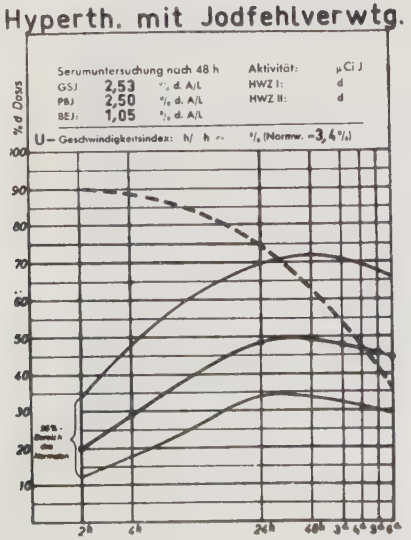


24 Patienten = 15 % zeigten eine HYPERTHYREOSE mit einer zusätzlichen Jodfehlverwertung.

Unter Jodfehlverwertung verstehen wir ein Mißverhältnis zwischen dem prozentualen Anteil des BEJ am PBJ, das - wie schon erwähnt - nicht weniger als 60 % betragen soll. Liegt das BEJ in % der Dos./Ltr. zum PBJ unter diesem Wert, so ist zwar das proteingebundene Jod, das neben T_3 und T_4 auch Monojodthyrosin (MJT) und Dijodthyrosin (DJT) erfaßt, regelrecht, die Ausschüttung hormonaktiver Substanz der Schilddrüse jedoch vermindert.

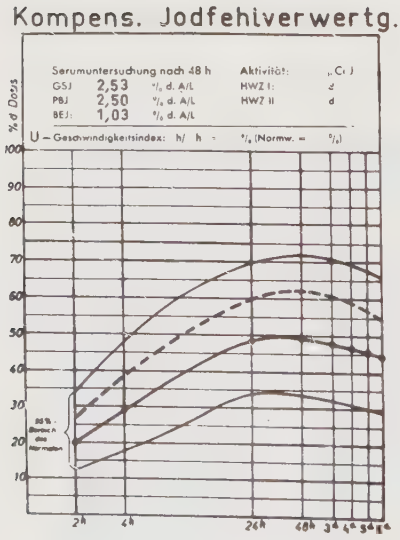
Je nach dem Ausmaß der Jodfehlverwertung wird der Organismus mit Mangelsymptomen reagieren oder aber versuchen, durch Mehrbildung hormonaktiver, aber auch atypischer inaktiver Eiweißkörper dieses Defizit auszugleichen.

ZUM BEISPIEL:



27 Patienten = 17 % wiesen eine kompensierte Jodfehlverwertung auf. Wir verstehen darunter eine regelrechte Jodspeicherungskurve bei erhöhtem Gesamtserumjod nach 48 Std. als Ausdruck eines kleinen Schilddrüsen-Jodpools, um durch eine vermehrte Hormonausschüttung die Kompensation des peripheren Defizits auszugleichen.

ZUM BEISPIEL:



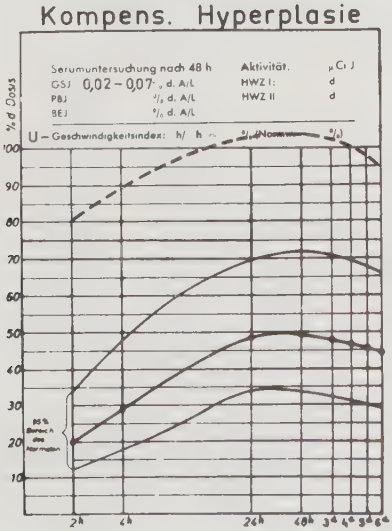
8 Patienten = 5 % zeigten im Zweiphasenstudium eine

"kompensierende Hyperplasie".

Unter diesem Begriff fassen wir die Symptome der erhöhten Jodavidität bei niedrigem Gesamtserumjod, eine Jodspeicherungskurve parallel versetzt oberhalb der Norm, keine verkürzte Ausschüttungshalbwertzeit, bei Schilddrüsenvergrößerung zusammen.

Erklärt wird das Bild dadurch, daß durch den erniedrigten Thyroxinspiegel des Blutes über den schon erwähnten Reglermechanismus vermehrt TSH ausgeschüttet wird. Dieses stimuliert die Jodaufnahme der Schilddrüse (Jodavidität erhöht) und führt zu einer Hyperplasie der Schilddrüsenzellen, so daß es zu einer Vergrößerung kommt, die im Szintigramm nachweisbar ist.

ZUM BEISPIEL:



B. II. KLINISCHE ERGEBNISSE NACH RADIOJODTHERAPIE

12 Monate nach dem Therapieeinsatz zeigten die 160 behandelten Patienten folgende Ergebnisse:

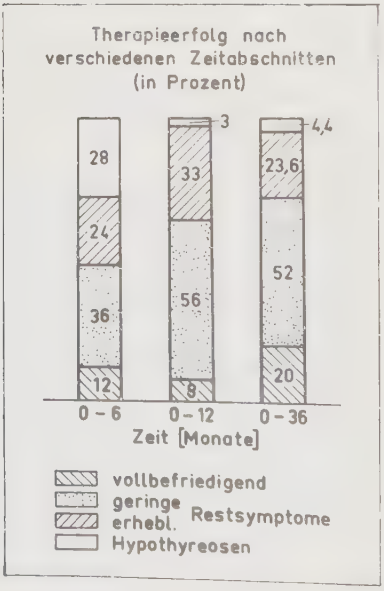
64 % waren befriedigend therapiert,
33 % hatten auf Jod^{131} nicht angesprochen,
3 % waren permanent hypothyreot.

36 Monate nach Therapiebeginn fanden sich in nunmehr

72 % der Fälle zufriedenstellende Befunde,

während die permanenten Hypothyreosen auf

4,4 % angestiegen waren; das bedeutet eine jährliche Zuwachsrate von 1,4 %. Die verbleibenden
23,6 % der Patienten zeigten keinen Therapieeffekt.



passagere und permanente Hypothyreosen

B. III. HYPOTHYREOSERATE

Unter der besonderen Berücksichtigung der Schilddrüsenunterfunktion nach Radiojodtherapie fanden wir bei unseren Nachuntersuchungen

16 passagere und permanente Hypothyreosen.
7 von ihnen waren permanent.

Die Aufschlüsselung der Hypothyreosen zeigt, daß nach 1 Jahr von 14 Patienten nur noch 5 hypothyreot waren, d.h. 9 temporäre Hypothyreosen hatten sich zurückgebildet. Sie zeigten klinisch und im Radiojodtest vollbefriedigende Ergebnisse. Nach einem weiteren Jahr erhöhte sich die Gesamtzahl der permanenten Hypothyreosen nach Jod^{131}-Therapie auf 7 Fälle unseres Kollektivs.

Bei der Gegenüberstellung von den passageren zu den permanenten Hypothyreosen können wir die von SCHNEIDER vertretene Ansicht nicht teilen, daß für die Entwicklung der Späthypothyreosen nicht so sehr die Dosis sondern die kurze Vorgeschichte bis zum Therapiebeginn eine wichtige Rolle spielt.

Bei unseren 9 temporären Hypothyreosen betrug die Zeitspanne vom Krankheitsbeginn bis zur Jod^{131}-Therapie ein Jahr. Ein Exophthalmus war in dieser Patientengruppe nicht nachweisbar. 2 Patienten waren thyreostatisch vorbehandelt worden. Das mittlere Schilddrüsengewicht lag bei 55 g.

III. 1. DAS SCHILDDRÜSENGEWICHT

a) Bei den 160 mit Jod^{131} therapierten Patienten wurde das Schilddrüsengewicht nur geschätzt und daraus die entsprechende Therapiedosis in rad berechnet.

In dieser Arbeit wurden die 160 geschätzten Schilddrüsengewichte retrospektiv nach den 1965 von HOPPE und MEIISEL - aus dem gleichen Institut - angegebenen Formeln berechnet:

1) nur aus der planimetrierten Fläche
   $V = F^3 \times 0.3$
2) aus der planimetrierten Fläche
   x Höhe x K $V = F \times h \times 0.31$
3) (Diagonale 1 x Diagonale 2 x 1.25) - 12
4) bei kugelförmigen Schilddrüsen nach der Volumenformel der Kugel: $V = r^3 \times 4.19$
5) bei ellipsoiden Formen:
   Ellipsenfläche x größter Querdruchmesser
   $V = E \times Q \times 0.66$

b) Gegenüberstellung von berechnetem und geschätztem Schilddrüsengewicht:
Das geschätzte und berechnete Schilddrüsengewicht wurde miteinander verglichen und zusammengestellt. Es ergab sich ein Schätzfehler gegenüber den palpatorisch ermittelten Gewichten von + 10 bis - 85 %. Das bedeutet ein meist zu klein ermitteltes palpatorisches Schilddrüsengewicht.

Name/ Geschl.	Jahr der Therapie mit J131	Geschätztes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Berechnetes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Schätzfehler in % d.gesch. zum berechn. Gewicht	Jahr der Kontr. nach Therapie	Schilddrüsengew.nach J 131-Therapie gegenüber berechn.Ausgangsgewicht in g	in%
1 C.K.wbl.	1957	25	40	-38	1962 / 59 Mon.	30	-25
2 B.G.mnl.	1957	120	250	-52	1962 / 60 "	125	-50
3 A.R.mnl.	1959	35	185	-84	1960 / 6 "	75	-60
4 L.K.wbl.	1959	25	35	-29	1962 / 43 "	8	-77
5 A.K.wbl.	1960	40	45	-11	1964 / 38 "	18	-68
6 G.S.wbl.	1960	50	80	-38	1962 / 24 "	35	-56
7 J.R.wbl.	1960	45	95	-55	1964 / 42 "	15	-84
8 F.P.wbl.	1960	35	48	-27	1962 / 18 "	35	-27
9 H.A.wbl.	1960	50	110	-55	1962 / 24 "	35	-68
10 F.P.wbl.	1960	25	70	-64	1961 / 12 "	80	+14
11 C.H.wbl.	1960	35	170	-80	1960 / 4 "	50	-70
12 C.R.wbl.	1960	85	200	-58	1963 / 36 "	125	-38
13 F.W.wbl.	1960	40	110	-64	1960 / 3 "	90	-20
14 C.T.wbl.	1960	25	45	-45	1964 / 42 "	25	-45
15 F.H.wbl.	1960	35	90	-61	1964 / 39 "	18	-80

Name/ Geschl.	Jahr der Therapie mit J131	Geschätztes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Berechnetes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Schätzfehler in % d.gesch. zum berechn. Gewicht	Jahr der kontr. nach Therapie	Schilddrüsengew.nach J 131-Therapie gegenüber berechn.Ausgangsgewicht	
						in g	in %
16 C.P.wbl.	1961	35	50	-30	1961 / 5 Mon.	45	-10
17 V.S.wbl.	1961	40	52	-23	1964 / 42 "	40	-23
18 G.F.Wbl.	1961	20	70	-63	1964 / 40 "	8	-88
19 E.B.wbl.	1961	40	70	-43	1964 / 42 "	17	-76
20 I.W.wbl.	1961	25	45	-45	1962 / 9 "	18	-60
21 E.S.wbl.	1961	20	80	-75	1963 / 28 "	30	-62
22 M.M.wbl.	1961	40	95	-55	1963 / 20 "	78	-18
23 W.P.mnl.	1961	25	90	-72	1965 / 48 "	30	-77
24 H.K.wbl.	1961	30	88	-66	1964 / 36 "	5	-95
25 E.S.wbl.	1961	35	110	-68	1965 / 42 "	18	-84
26 K.V.mnl.	1961	30	60	-50	1961 / 4 "	38	-37
27 D.L.wbl.	1961	40	48	-16	1964 / 31 "	38	-42
28 E.P.wbl.	1961	40	90	-56	1963 / 17 "	25	-73
29 E.H.wbl.	1961	45	110	-59	1961 / 7 "	95	-13
30 F.H.wbl.	1961	30	70	-57	1962 / 11 "	50	-29

Name/ Geschl.	Jahr der Therapie mit J131	Geschätztes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Berechnetes SD.-Gewicht v.Ther. ing	Schätzfehler in % d.gesch. zum berechn. Gewicht	Jahr der Kontr. nach Therapie	Schilddrüsengew.nach J 131-Therapie gegenüber berechn.Ausgangsgewicht in g	in %
31 A.K.wbl.	1962	40	80	-50	1963 / 11 Mon.	40	-50
32 G.K.wbl.	1962	35	60	-42	1964 / 24 "	50	-16
33 G.B.wbl.	1962	20	45	-56	1962 / 10 "	35	-22
34 E.K.wbl.	1962	40	145	-76	1963 / 13 "	110	-24
35 I.S.wbl.	1962	35	45	-24	1964 / 25 "	38	-15
36 R.S.wbl.	1962	30	30	0	1964 / 24 "	10	-67
37 J.K.wbl.	1962	30	45	-33	1965 / 26 "	40	-11
38 K.J.mnl.	1962	30	70	-57	1965 / 31 "	90	+29
39 M.M.wbl.	1962	30	19	+37	1963 / 12 "	19	0
40 L.S.wbl.	1962	35	25	-23	1964 / 16 "	20	-20
41 F.C.wbl.	1962	40	125	-72	1963 / 18 "	18	-86
42 O.G.wbl.	1962	30	50	-40	1962 / 6 "	20	-60
43 L-B.wbl.	1962	40	100	-60	1962 / 6 "	120	+20
44 K.S.wbl.	1962	30	40	-40	1963 / 14 "	25	-38
45 T.Z. wbl.	1962	50	65	-23	1962 / 4 "	50	-23

Name/ geschl.	Jahr der Therapie mit J131	Geschätztes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Berechnetes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Schätzfehler in % d.gesch. zum berechn. Gewicht	Jahr der Kontr. nach Therapie	Schilddrüsengew. nach J 131-Therapie gegenüber berechn.Ausgangsgewicht in g	in %
46 B.S.mnl.	1962	30	55	-45	1965 / 30 Mon.	25	-55
47 E.R.wbl.	1962	30	90	-67	1964 / 15 "	45	-50
48 C.P.wbl.	1962	70	90	-26	1964 / 23 "	10	-89
49 E.S.wbl.	1962	35	45	-36	1964 / 23 "	20	-56
50 K.H.mnl.	1962	30	70	-57	1964 / 18 "	30	-57
51 E.K.wbl.	1962	30	65	-54	1962 / 4 "	90	+38
52 E.B.wbl.	1962	30	65	-15	1964 / 17 "	45	+3?
53 M.S.wbl.	1962	40	135	-70	1965 / 36 "	60	-67
54 E.K.wbl.	1962	50	100	-50	1963 / 16 "	38	-62
55 E.B.wbl.	1962	50	170	-71	1964 / 25 "	130	-26
56 K.G.wbl.	1962	60	250	-76	1962 / 4 "	190	-26
57 V.G.wbl.	1962	30	45	-34	1962 / 4 "	55	+?0
58 B.C.wbl.	1962	70	270	-74	1962 / 6 "	250	- 8
59 K.K.wbl.	1962	35	45	-26	1962 / 7 "	90	-45
60 M.F.wbl.	1962	30	35	-14	1962 / 5 "	35	0

Name/ Geschl.	Jahr der Therapie mit J131	Geschätztes SD.-Gewicht v.Ther. in g	Berechnetes SD.-Gewicht v.Ther. in g	Schätzfehler in % d.gesch. zum berechn. Gewicht	Jahr der kontr. nach Therapie	Schilddrüsengew. nach J 131-Therapie gegenüber berechn. Ausgangsgewicht	
						in g	in %
61 R.U.wbl.	1962	35	66	-48	1964 / 23 Mon.	60	-10
62 H.L.wbl.	1962	30	60	-50	1964 / 23 "	20	-67
63 M.G.wbl.	1962	45	45	0	1963 / 14 "	25	-46
64 T.G.wbl.	1962	50	50	0	1963 / 18 "	45	-10
65 E.S.wbl.	1962	50	50	0	1964 / 22 "	50	0
66 E.T.wbl.	1962	40	45	-11	1963 / 12 "	18	-60
67 A.P.wbl.	1962	40	70	-43	1963 / 13 "	48	-31
68 H.H.wbl.	1962	30	30	0	1965 / 26 "	8	-74
69 L.W.wbl.	1962	30	50	-40	1964 / 25 "	20	-60
70 L.S.wbl.	1962	55	75	-44	1965 / 33 "	25	-67
71 V.F.wbl.	1962	40	60	-33	1964 / 23 "	20	-67
72 M.K.wbl.	1962	45	70	-36	1962 / 4 "	60	-14
73 M.K.wbl.	1962	35	40	-12	1962 / 7 "	22	-45
74 J.P.wbl.	1962	30	70	-57	1964 / 24 "	25	-64
75 K.K.wbl.	1962	30	32	- 6	1964 / 26 "	35	+ 9
76 H.T.mnl.	1962	40	135	-70	1962 / 12 "	65	-52
77 U.K.wbl.	1962	35	65	-46	1963 / 10 "	35	-46
78 K.S-mnl.	1962	60	185	-67	1962 / 4 "	110	-40

Name/ Geschl.	Jahr der Therapie mit J131	Geschätztes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Berechnetes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Schätzfehler in % d.gesch. zum berechn. Gewicht	Jahr der kontr. nach Therapie	Schilddrüsengew.nach J 131-Therapie gegenüber berechn.Ausgangs.-gewicht	
						in g.	in %
79 E.A.wbl.	1963	30	60	-50	1963 / 5 Mon.	20	-67
80 K.S.wbl.	1963	45	70	-36	1964 / 11 "	90	+28
81 A.V.wbl.	1963	40	45	-11	1964 / 12 "	25	-45
82 K.P.wbl.	1963	40	60	-33	1963 / 4 "	38	-37
83 H.J.wbl.	1963	45	72	-46	1965 / 14 "	38	-50
84 H.M.wbl.	1963	45	30	+33	1964 / 11 "	35	+15
85 U.E.wbl.	1963	35	85	-59	1964 / 14 "	85	- 0
86 H.S.wbl.	1963	30	60	-50	1965 / 17 "	18	-70
87 E.M.wbl.	1963	45	68	-34	1964 / 12 "	18	-73
88 M.W.wbl.	1963	45	55	-26	1964 / 11 "	15	-73
89 F.F.wbl.	1963	35	55	-37	1965 / 19 "	10	-8
90 E.S.wbl.	1963	45	60	-25	1964 / 16 "	60	0
91 A.H.wbl.	1963	50	50	0	1964 / 15 "	80	+60
92 P.F.mnl.	1963	20	45	-55	1964 / 14 "	35	-12
93 A.M.wbl.	1963	60	96	-38	1964 / 13 "	70	-27

Name/ Geschl.	Jahr der Therapie mit J131	Geschätztes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Berechnetes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Schätzfehler in % d.gesch. zum berechn. Gewicht	Jahr der Kontr. nach Therapie	Shhilddrüsengew.nach J 131-Therapie gegenüber berechn.Ausgangsgewicht	
						in g	in %
94 C.G.wbl.	1963	35	90	-61	1964 / 13 Mon.	40	-56
95 G.B.wbl.	1963	35	40	-13	1964 / 11 "	25	-38
96 H.G.wbl.	1963	30	45	-33	1964 / 11 "	13	-68
97 E.R.wbl.	1963	60	60	0	1965 / 16 "	35	-25
98 G.M.wbl.	1963	50	70	-29	1964 / 12 "	75	+ 7
99 G.S.wbl.	1963	40	40	0	1963 / 8 "	20	-50
100 H.R.wbl.	1963	40	48	-16	1963 / 3 "	44	- 8
101 E.P.wbl.	1963	30	40	-25	1963 / 5 "	40	0
102 I.S.wbl.	1963	40	45	-11	1963 / 4 "	25	-45
103 E.G.wbl.	1963	30	75	-60	1963 / 4 "	40	-46
104 M.G.wbl.	1963	30	50	-40	1963 / 5 "	25	-50
105 M.L.wbl.	1963	40	30	25	1963 / 9 "	11	-63
106 M.Z.wbl.	1963	45	170	-74	1964 / 11 "	65	-62
107 R.F.wbl.	1963	30	40	-25	1963 / 5 "	8	-88
108 M.W.wbl.	1963	70	290	-76	1965 / 24 "	190	-34

Name/ Geschl.	Jahr der Therapie mit J131	Geschätztes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Berechnetes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Shhätzfehler in % d.gesch. zum berechn. Gewicht	Jahr der Kontr. nach Therapie	Schilddrüsengew.nach J 131-Therapie gegenüber berechn.Ausgangsgewicht	
						in g	in %
109 M.W.wbl.	1963	30	230	-86	1965 / 21 Mon.	70	-70
110 M.K.wbl.	1963	55	115	-52	1964 / 11 "	85	-26
111 M.B.wbl.	1963	35	65	-47	1965 / 25 "	25	-62
112 R.P.wbl.	1963	50	75	-33	1964 / 10 "	20	-73
113 E.D.wbl.	1963	40	90	-56	1965 / 18 "	60	-66
114 E.R.wbl.	1963	45	60	-25	1964 / 10 "	50	-17
115 A.H.wbl.	1963	35	70	-50	1964 / 10 "	40	-43
116 M.R.wbl.	1963	30	45	-32	1964 / 10 "	15	-67
117 C.R.wbl.	1963	40	85	-54	1964 / 12 "	20	-77
118 H.B.mnl.	1963	35	70	-50	1963 / 5 "	25	-65
119 H.B.wbl.	1963	40	60	-34	1964 / 10 "	18	-66
120 H.T.mnl.	1963	60	85	-30	1964 / 11 "	120	-41
121 M.K.wbl.	1963	35	110	-68	1964 / 11 "	48	-56
122 G.R.wbl.	1963	30	60	-50	1964 / 11 "	45	-25
123 D.F.wbl.	1963	60	70	-14	1963 / 4 "	40	-43
124 E.E.wbl.	1963	35	75	-54	1964 / 10 "	40	-47

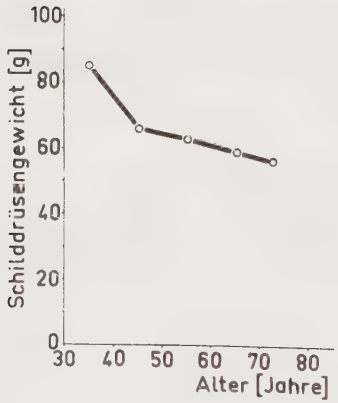
Name/ Geschl.	Jahr der Therapie mit J131	Geschätztes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Berechnetes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Schätzfehler in % d.gesch. zum berechn. Gewicht	Jahr der Kontr. nach Therapie	Schilddrüsengew.nach J 131-Therapie gegenüber berechn.Ausgangsgewicht in g	in %
125 F.B.wbl.	1964	50	110	-54	1964 / 7 Mon.	70	-36
126 H.L.wbl.	1964	70	110	-36	1964 / 3 "	65	-41
127 G.B.wbl.	1964	40	65	-38	1964 / 4 "	32	-51
128 E.T.wbl.	1964	50	85	-42	1965 / 13 "	65	-27
129 C.M.wbl.	1964	35	50	-30	1964 / 4 "	25	-50
130 F.K.wbl.	1964	70	55	21	1964 / 8 "	42	-45
131 F.B. wbl.	1964	50	60	-17	1964 / 8 "	80	+30
132 I.W.wbl.	1964	50	50	0	1964 / 6 "	25	-50
133 M.E.wbl.	1964	30	70	-57	1964 / 4 "	40	-43
134 E.L.wbl.	1964	45	65	-30	1964 / 4 "	65	0
135 R.W.mnl.	1964	30	40	-40	1964 / 4 "	30	-40
136 G.S.wbl.	1964	150	150	0	1964 / 7 "	60	-60
137 R.J.wbl.	1964	50	60	-16	1964 / 8 "	40	-33
138 E.S.wbl.	1964	60	88	-32	1964 / 4 "	55	-38

Name/ Geschl.	Jahr der Therapie mit J131	Geschätztes SD.-Gewicht v.Ther. in g	Berechnetes SD.-Gewicht v.Ther. in g	Schätzfehler in % d.gesch. zum berechn. Gewicht	Jahr der Kontr. nach Therapie	Schilddrüsengew. nach J 131-Therapie gegenüber berechn. Ausgangsgewicht	
						in g	in %
139 E.E.wbl.	1964	35	42	-17	1964 / 6 Mon.	12	-70
140 M.H wbl.	1964	35	45	-22	1965 / 11 "	13	-71
141 E.H.wbl.	1964	50	18	40	1965 / 11 "	28	+56
142 E.S.wbl.	1964	86	86	0	1964 / 9 "	48	-39
143 R.W.wbl.	1964	60	75	-20	1964 / 6 "	35	-54
144 F.C.wbl.	1964	150	150	0	1964 / 6 "	90	-60
145 I.V.wbl.	1964	50	70	-29	1965 / 10 "	30	-57
146 G.S.wbl.	1964	35	35	0	1965 / 11 "	18	-48
147 E.H.wbl.	1964	40	80	-50	1964 / 9 "	10	-88
148 C.P.wbl.	1964	50	50	0	1965 / 14 "	35	-30
149 E.K.wbl.	1964	30	30	0	1964 / 7 "	25	-18
150 M.S.wbl.	1964	35	40	-13	1964 / 7 "	15	-63

Name/ Geschl.	Jahr der Therapie mit J131	Geschätztes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Berechnetes SD.-Gewicht v.Ther.in g	Schätzfehler in % d.gesch. zum berechn. Gewicht	Jahr der Kontr. nach Therapie	Schilddrüsengew.nach J 131-Therapie gegenüber berechn.Ausgangsgewicht in g	in %
151 H.K.wbl.	1964	30	35	-15	1964 / 7 Mon.	9	-78
152 L.M.wbl.	1964	40	40	0	1965 / 11 "	30	-25
153 H.L.wbl.	1964	100	100	0	1964 / 7 "	35	-65
154 H.G.wbl.	1964	35	35	0	1964 / 4 "	10	-72
155 E.S.mnl.	1964	60	60	0	1965 / 10 "	20	-67
156 E.T.wbl.	1964	50	85	-42	1965 / 13 "	65	-27
157 I.U.wbl.	1964	50	70	-29	1965 / 10 "	30	-57
158 F.P.wbl.	1964	25	70	-64	1965 / 12 "	60	-14
159 C.K.wbl.	1964	25	25	0	1965 / 9 "	20	- 8
160 R.H.wbl.	1964	25	40	-38	1965 / 12 "	30	-25

c) Bei der Auswertung unseres Krankengutes fand sich eine deutliche Altersabhängigkeit des Gewichtes. Von WILSON, LARSSON und SCHNEIDER wurde eine Abnahme des Schilddrüsengewichtes mit zunehmendem Alter hervorgehoben. Das durchschnittlich ermittelte Schilddrüsengewicht zeigte in unserem Patientenkollektiv folgende Altersverteilung:

30 - 39 Jahre = 85 g
40 - 49 Jahre = 66 g
50 - 59 Jahre = 63 g
60 - 69 Jahre = 59 g
70 - 75 Jahre = 56 g



Nach SCHNEIDER sind besonders kleine Schilddrüsen und jüngere Patienten hypothyreosegefährdet.

2. APPLIZIERTE MENGE RADIOAKTIVER SUBSTANZ (DOSIS)

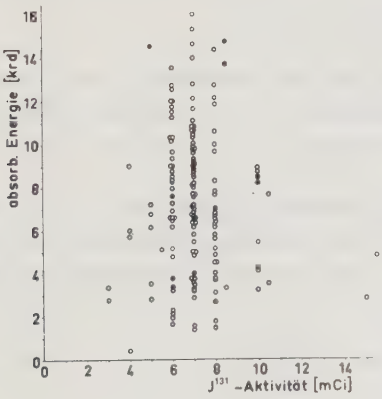
a) BERECHNUNG IN RAD

Die Berechnung der Dosis erfolgte nach der von SCHOKNECHT 1960 angegebenen Formel:

$$\frac{\text{max.Speich.}T_0 \text{ in \% x eff.HWZ in Tg. x } 150}{\text{berechnetes Schilddrüsengew.}} = \text{rad pro mCi}$$

Die Therapiedosis unserer 160 Patienten lag durchschnittlich zwischen 6- bis 8 mCi Jod^{131}.

b) Die graphische Darstellung veranschaulicht die Gegenüberstellung von mCi und rad.



Hypothyreosen(temporäre und permanent)

Es fällt die große Streuungsbreite der Dosis in rad gegenüber mCi auf. Im Gegensatz zum mCi sind im rad die variablen physiologischen Größen der maximalen Speicherung sowie der effektiven HWZ miteinbezogen; sie erklären die Differenz beider Größen.

c) DIE BEZIEHUNGEN VON DOSIS, ALTER UND HYPOTHYREOSERATE

Von den insgesamt 16 Hypothyreosen (9 passagere und 7 permanente) findet sich die Verteilung bei unterschiedlicher Dosis in rad wie folgt:

500 - 3.500 rad = 3 Hypothyreosen = 19 %
3.500 - 7.000 rad = 4 Hypothyreosen = 25 %
7.000 - 15.000 rad = 9 Hypothyreosen = 56 %.

Wird die Hypothyreoserate auf die Gesamtzahl der 160 Patienten bezogen, so ergibt sich bis zu 7.000 rad ein Anteil von 3,5 %, bei 7.000 bis 15.000 rad ein Anteil von 5,5 % Hypothyreosen, d.h. entsprechend der Verdopplung der Dosis ein Ansteigen der Hypothyreosen.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß 5 der 7 permanenten Hypothyreosen mit mehr als 7.000 rad Jod^{131} therapiert wurden.

Bei der Reduzierung der Dosis auf 3.500 rad fand sich bei den therapierten Patienten unseres Kollektivs eine Senkung des Hypothyreosenanteils auf 1,9 %.

Zur Überprüfung der Beziehungen von Dosis in rad, Alter und Hypothyreoserate (passager und permanent) wurden die Altersgruppen von 40- bis 70 Jahren herangezogen:

32 Patienten im Alter von 41 - 50 Jahren:

500 - 3.500 rad = 5 Pat. = 16 % Hypothyreose ø
3.500 - 7.000 rad = 11 Pat. = 34 % Hypothyreose ø
7.000 - 15.000 rad = 16 Pat. = 50 % Hypothyreosen 3

1 hypothyreote Stoffwechsellage war irreversibel, die 2 anderen bildeten sich innerhalb eines Jahres zurück.

76 Patienten im Alter von 51 - 60 Jahren:

500 - 3.500 rad = 11 Pat. = 14 % Hypothyreose 1, die irreversibel war.
3.500 - 7.000 rad = 21 Pat. = 28 % Hypothyreosen 3, darunter 2 temporäre.
7.000 - 15.000 rad = 44 Pat. = 58 % Hypothyreosen 6. Von ihnen waren 3 passager, 3 permanent.

34 Patienten im Alter von 61 - 70 Jahren:

500 - 3.500 rad = 4 Pat. = 12 % Hypothyreose ø
3.500 - 7.000 rad = 15 Pat. = 44 % Hypothyreose 1, die passager war.
7.000 - 15.000 rad = 15 Pat. = 44 % Hypothyreosen 3,
1 ging davon in eine permanente Hypothyreose über,
2 wiesen nur vorübergehend eine hypothyreote Stoffwechsel-situation auf.

Mitbestimmend für die Entstehung einer Hypothyreose wird die unterschiedliche Reaktion des Schilddrüsengewebes auf Radiojod in verschiedenen Altersgruppen angegeben.

Wir überprüften bei unserem Patientenkollektiv die Abhängigkeit des Alters zur Strahlendosis und das Auftreten der Hypothyreosen (passagere und permanente).
Wir ermittelten folgendes Ergebnis:

30 - 40 J. = 8 Patienten = 5 %	Hypothyreosen	ø
41 - 50 J. = 32 Patienten = 20 %	Hypothyreosen =	9 %
51 - 60 J. = 76 Patienten = 48 %	Hypothyreosen =	12 %
61 - 70 J. = 34 Patienten = 21 %	Hypothyreosen =	12 %
71 - 80 J. = 10 Patienten = 6 %	Hypothyreosen	ø.

In den Altersgruppen von 30- bis 40- und 70- bis 80 Jahren waren keine Hypothyreosen eruierbar. Dagegen ließen sich in der Altersgruppe zwischen 51 und 60 Jahren (48 % des Patientenmaterials) 9 hypothyreote Stoffwechsellagen nachweisen, von denen 6 in eine permanente Hypothyreose übergingen und bis 36 Monate nach der Radiojodtherapie fortbestanden.

Nimmt man als Hauptkrankengut die Altersgruppen vom 41.- bis 70.Lebensjahr (88 %) heraus, so verteilen sich die 16 Hypothyreosen (passagere und permanente) wie folgt:

41 - 50 Jahre = 3 Hypothyreosen, die sich alle zurückbildeten und somit passager waren.

51 - 60 Jahre = 9 Hypothyreosen; von ihnen waren 3 passager, 6 gingen in eine permanente Hypothyreose über und machten somit den Hauptanteil der permanenten Hypothyreosen aus.

61 - 70 Jahre = 4 Hypothyreosen, von denen lediglich 1 irreversibel war.

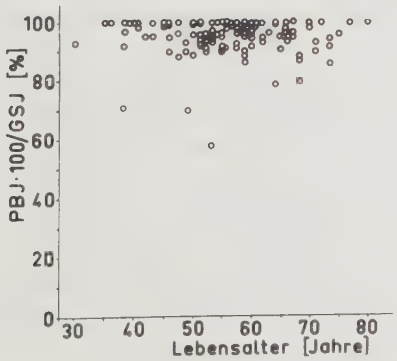
3. HORMONAKTIVES JOD (BEJ) IN % DES PBJ

Wichtig erschien zudem die Frage, ob für die Entstehung der Hypothyreose die Höhe des BEJ in % des PBJ bei der Fraktionierung vor der Radiojodtherapie eine Rolle spielt.

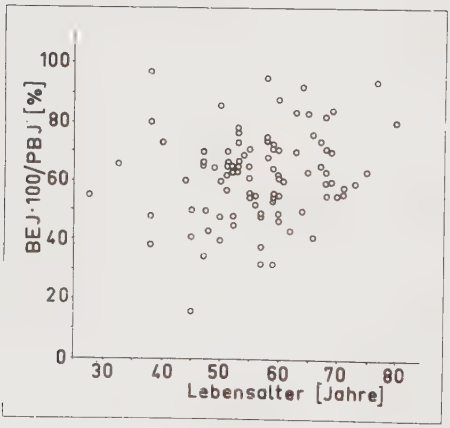
Wie wir anfänglich ausführten, wird bei der Hormonjodphase mit Hilfe der Gesamtaktivität im Serum die gesamte Menge des sich im Serum befindlichen Jods bestimmt. Aus dieser Gesamtserumjodaktivität nach 48 Std. wird durch Fällung des proteingebundenen Jods^{131} dieses differenziert. Es enthält sowohl Monojodthyrosin, Dijodthyrosin als auch T_3 und T_4. Erst durch die Extraktion von T_3 und T_4 aus dem Serum durch Butanol gewinnt man die Menge an tatsächlich hormonaktiver Substanz im Serum.

70 - 90 % des PBJ lassen sich mit Butanol extrahieren und entsprechend damit T_3 und T_4.

Bei der Auswertung der Ergebnisse prüften wir, ob eine Änderung der prozentualen Einbaurate des Jod ins PBJ sowie ins BEJ unter der Therapie eintreten würde. Auch das Alter der Patienten blieb ohne Einfluß auf das PBJ.



Das BEJ in % vom PBJ ließ - wie auch in der Literatur beschrieben - eine Schwankungsbreite von 7o - 9o % erkennen, ohne Bevorzugung bestimmter Altersklassen, wie die nachfolgende Abbildung zeigt.



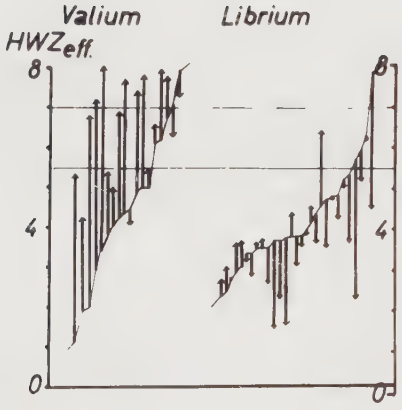
4. EFFEKTIVE HALBWERTSZEIT UND SEDATIVA:

Unter der Voraussetzung, daß die Kürze der effektiven Halbwertszeit des Jods ^{131} in der Schilddrüse bei der Hyperthyreose charakteristisch ist, wurden ihre Veränderungen analysiert. Dabei zeigte sich, daß die effektiven HWZ dem Einfluß verschiedener Sedativa unterliegt.
Die effektive Halbwertszeit änderte sich bei allen sedierten Patienten je nach dem verabreichten Medikament unterschiedlich.
Dabei verstehen wir unter der effektiven Halbwertszeit einer radioaktiven Substanz seinen biologischen Umsatz im Gewebe und seinen physikalischen Zerfall. Berechnet wird dieselbe nach der folgenden Formel:

$$\text{eff. HWZ} = \frac{\text{biol. HWZ x physikl. HWZ}}{\text{biol. HWZ + physikl. HWZ}}$$

Besonders herausgestellt aus der Gruppe der Sedativa seien LIBRIUM (Chlordiazepoxyd) und VALIUM (Diazepan), die in der Psychotherapie als Transquilizer psychosomatische Reaktionen und seelische Begleiterscheinungen körperlicher Erkrankungen beeinflussen.

Eine Verabfolgung von LIBRIUM führte zu einer Verkürzung der effektiven Halbwertszeit.
Für VALIUM konnte demgegenüber eine signifikante Erhöhung der effektiven Halbwertszeit nach HOPPE und Mitarbeiter bis zu 8 Tagen ermittelt werden.
Ob hierfür ein direkter Ansatz am Schilddrüsenstoffwechsel verantwortlich gemacht werden kann, ist noch nicht zu übersehen.



Änderung der effektiven HWZ unter LIBRIUM und VALIUM

Entsprechend der Verlängerung der effektiven Halbwertszeit wird die therapeutisch zugeführte Dosis an Jod^{131} in der Schilddrüse durch VALIUM höher als auf Grund des diagnostischen Radiojodtestes ohne Sedierung berechnet. In der Konsequenz der Radiojodtherapie bedeutet dies, daß Medikamente, die die effektive Halbwertszeit verlängern, eine Dosisänderung bewirken und somit möglicherweise eine Hypothyreose provozieren können.

5. MAXIMALE SPEICHERUNG des Jods in der Schilddrüse in % der zugeführten Dosis vor und unter der Therapie.

Neben der effektiven Halbwertzeit ist die Jodavidität die zweite Variable in der Physiologie des Jodumsatzes der Schilddrüse. Die maximale Jodspeicherung nach Jod^{131}-Gabe in % der zugeführten Dosis errechnet sich aus Meßpunkten über mehrere Tage. In unserem Patientenkollektiv von 160 Patienten schwankte die maximale Speicherung zwischen 70 - 100 %.

Wir sahen eine gleichmäßige Verteilung der maximalen Speicherung auf alle untersuchten Patienten hinsichtlich ihres Therapieerfolges.

6. UMSATZGESCHWINDIGKEITSINDEX VOR UND NACH DER THERAPIE MIT JOD^{131}

Nach der Methode von HEILMANN und ERNST bestimmten wir aus der Summe der Jodaufnahme von 2-, 24- und 48 Stunden die mittlere Jodaufnahme von Jod^{131} in % der Dosis/Ltr. Die Höhe des nach 48 Std. ausgeschütteten PBJ in % der Dosis im Ltr. zur mittleren Jodaufnahme von Jod^{131} ergibt den Umsatzgeschwindigkeitsindex.

Bei den radioresezierten Patienten wurde vor Therapiebeginn sowie nach 6-, 12- und 36 Monaten nach Therapieeinsatz der Umsatzgeschwindigkeitsindex (UI) als Funktionstest bestimmt.
HEILMANN und LARSSON berichten über ihre Erfahrungen bei der Auswertung des UI und betonen, daß dieser zunächst ansteigt und auch in den Verlaufskontrollen noch erhöht ist als Ausdruck dafür, daß der verbliebene Schilddrüsenrest hyperrhoisch bleibt und nicht unbedingt etwas über die Ansprechbarkeit auf die Jod^{131}-Therapie aussagt.

Wir möchten unsere Ergebnisse dahingehend aufgliedern, daß wir die Umsatzgeschwindigkeitsänderung gegenüber dem Ausgangswert in Beziehung setzen einerseits zum Therapieerfolg, andererseits zum Zeitpunkt unserer Verlaufskontrollen nach 6-, 12- und 36 Monaten.
Bei 126 unserer 160 mit Radiojod therapierten Patienten (80 %) wurde der Umsatzgeschwindigkeitsindex bestimmt.
Durch Abfall oder Anstieg des UI konnten Mutmaßungen über den Therapieerfolg oder aber die Entwicklung einer Hypothyreose in den o.g. Beobachtungszeiten nach Therapieeinsatz nicht angestellt werden.

V. ANALYSIERUNG DER 7 PERMANENTEN HYPOTHYREOSEN:

ALL 1
1964) 50jährige Patientin, nicht vorbehandelt, mit cardialer Symptomatik und einer Anamnese von weniger als 3 Monaten.

Im Scintigramm Struma parenchymatosa, Schilddrüsengewicht 50 g.

Im Radiojodtest:
HYPERTHYREOSE MIT JODFEHLVERWERTUNG, wobei nur 48 % des PBJ in die hormonaktive Phase eingebaut waren. Die effektive HWZ betrug 4 Tage und änderte sich unter der Therapie nicht.

Der Patientin wurden 8 mCi Jod^{131} verabreicht mit einer wirksamwerdenden Dosis von 8.700 rad.

Auffällig an diesem Fall ist, daß 36 Monate nach der Radiojodtherapie die Jodfehlverwertung nicht mehr die Jodeinbaurate in die hormonaktive Phase betraf. Es lagen jetzt vielmehr nur 50 % des Gesamtserumjods in proteingebundener Form vor.

Die Dysregulation betraf somit in verschiedenen Zeiträumen zwei Fermentsysteme der Schilddrüse.

Es ist von Bedeutung, bei der Entwicklung dieser Hypothyreose der Frage nachzugehen, inwieweit die Veränderungen in den Fermentsystemen, die die Fehlverwertung des Jods bedingen, auf die nächste Zellgeneration übertragen werden. Es liegen experimentelle Ergebnisse über die Überlebensdauer der Schilddrüsenzellen bisher nicht vor.

Trotzdem muß hier die Jodfehlverwertung entscheidend für die Entwicklung der Hypothyreose angesehen werden.

FALL 2
(1961) 64jähriger Patient ohne thyreostatische Vorbehandlung bei vegetativer Symptomatik. Die Anamnese ist kürzer als 3 Monate.

Im Scintigramm findet sich eine Struma parenchymatosa, das Schilddrüsengewicht beträgt 70 g.

Im Radiojodtest:
AUSBRENNENDE HYPERTHYREOSE MIT EXOPHTHALMUS.

Dem Patienten wurden 8 mCi Jod^{131} mit einer wirksamwerdenden Dosis von 7.900 rad verabreicht.

Die Sedierung war unspezifisch, die effektive HWZ unter der Therapie etwas verlängert.

Die Hypothyreose entwickelte sich nach 5 Monaten und hatte sich nach 36 Monaten nicht zurückgebildet.

In diesem Zeitraum war das jodspeichernde, aktive Schilddrüsengewebe bis auf 80 % seines Ausgangswertes reduziert worden.

Als verantwortlich für die Entwicklung dieser Hypothyreose muß neben dem Vorliegen einer ausbrennenden Hyperthyreose noch die besondere Ansprechbarkeit des Schilddrüsengewebes auf radioaktives Jod^{131} angesehen werden.

FALL 3

(1961) 51jährige Patientin, nicht vorbehandelt, mit neurovegetativer Symptomatik und einem ausgeprägten Exophthalmus.
Anamnese länger als 1 Jahr.

Scintigraphisch: Struma parenchymatosa, Schilddrüsengewicht 70 g.

Im Radiojodtest:
AUSBRENNENDE HYPERTHYREOSE, d.h. eine erhöhte Serumfraktionierung, verkürzte Ausschüttungshalbwertzeit bei Jodspeicherungswerten nach 2-, 4- und 24 Std. im oberen Normbereich.

Es wurden 8 mCi Jod^{131} verabreicht mit einer wirksamwerdenden Dosis von 2.700 rad.
Die effektive HWZ unter Dominal verkürzte sich.

Bei den Verlaufskontrollen ergeben die Jodspeicherungskurven bis zu 36 Monaten eine fallende Tendenz bei erhöhtem Gesamtserumjod als Ausdruck einer verminderten Aktivität der Fermentsysteme in der Schilddrüse, die sich einem Erschöpfungszustand nähernd und sich damit von selbst ausschalten.

Die Patientin entwickelte ihre permanente Hypothyreose nach 24 Monaten. Ursache der Hypothyreose dürfte in der falschen Indikation zur Radiojodtherapie liegen.

FALL 4

(1962) 68jährige Patientin, nicht vorbehandelt. Anamnese länger als 3 Monate bekannt. Neurovegetative Symptomatik, einseitiger Exophthalmus.

Im Scintigramm Struma parenchymatosa.
SCHILDDRÜSENGEWICHT 20 g.

Im Radiojodtest:
HYPERTHYREOSE MIT JODFEHLVERWERTUNG.

Der Patientin wurden 5 mCi Jod^{131} verabreicht, wobei eine Dosis von 14.500 rad wirksam wurde.

Eine hypothyreote Symptomatik sowie eine verstärkte Jodfehlverwertung im Radiojodtest traten nach etwa 5 Monaten auf. Dabei fand sich die Jodspeicherungskurve weit unterhalb der Norm liegend, das Gesamtserumjod mit 0.45 % Dos./Ltr. noch erhöht, jedoch waren von diesen nur 15 % in der proteingebundenen Form vorliegend, mit dem Bild der Hypothyreose.

Ursache dieser Hypothyreose dürfte in erster Linie die Höhe der Dosis bei dem sehr kleinen Schilddrüsengewicht sein sowie die Jodfehlverwertung, die durch die Radiojodtherapie noch erheblich verstärkt wurde.

FALL 5

(1962) 55jähriger Patient, thyreostatisch vorbehandelt. Anamnese länger als ein Jahr. Neurovegetative Symptomatik im Vordergrund.

Im Scintigramm Struma parenchymatosa. Das Schilddrüsengewicht betrug 70 g.

Im Radiojodtest:
KOMPENSIERTE JODFEHLVERWERTUNG.

Dem Patienten wurden 6 mCi Jod^{131} verabreicht, wobei eine Dosis von 4.300 rad in der Schilddrüse wirksam wurde.

Die Hypothyreose entwickelte sich nach 5 Monaten und war bis zu 36 Monaten nachweisbar.

Für das Entstehen der Hypothyreose dürfte die sich unter der Jod^{131}-Therapie noch verstärkende Jodfehlverwertung verantwortlich zu machen sein. Der anfängliche Kompensationsmechanismus, das periphere Hormondefizit durch vermehrte Ausschüttung auch hormoninaktiver Substanzen auszugleichen, wurde durch die Zerstörung aktiver Schilddrüsenzellen unterbrochen. Somit führte die Reduzierung des aktiven Schilddrüsengewebes durch Jod^{131} in eine hypothyreote Stoffwechsellage.

FALL 6
(1961) 51jährige Patientin, unspezifisch vorbehandelt, mit einer länger als 10 Jahre bekannten Anamnese. SCHWERER EXOPHTHALMUS und vegetative Symptomatik.

Im Schilddrüsenscintigramm Struma parenchymatosa, das Schilddrüsengewicht wurde mit 50 g berechnet.

Der Radiojodtest und die Serumfraktionierung ergaben eine HYPERTHYREOSE.

Der Patientin wurden 10 mCi Jod^{131} verabreicht, wobei eine wirksamwerdende Dosis von 10.000 rad berechnet wurde. Die effektive HWZ unter der Therapie verlängerte sich. Nach 5 Monaten kam die Patientin in eine hypothyreote Stoffwechselsituation, die bis nach 36 Monaten noch nachweisbar war.

Erklärend für die Entwicklung der Hypothyreose kann die von LARSSON und SCHNEIDER gemachte Beobachtung herangezogen werden, daß Patienten mit einem Exophthalmus schwerer zu therapieren sind als Hyperthyreotiker ohne Exophthalmus. Ungeklärt ist noch die veränderte Ansprechbarkeit dieser Pat. auf Radiojod.

Die von uns durchgeführten Kontrolluntersuchungen ergaben, daß sich bei dieser Patientin der EXOPHTHALMUS unter der Therapie noch verstärkte. Fraglich ist dabei, ob es zu einer Anreicherung des Jod^{131} im Zwischenhirn kommt und durch Reiz eine verstärkte Produktion von EPS bewirkt wird. Eine Beeinträchtigung der Schilddrüse selbst durch EPS wäre denkbar.

Die Höhe der Dosis von 10.000 rad dürfte ebenfalls mit für die Hypothyreose verantwortlich sein.

FALL 7

(1960) 48jährige Patientin mit Erschöpfungszuständen bei überwiegend neurovegetativer Symptomatik. Keine thyreostatische Vorbehandlung. Die Anamnese reicht länger als 10 Jahre zurück, wobei auslösend eine Stress-Situation angegeben wird.

Im Scintigramm fand sich eine Struma parenchymatosa. das Schilddrüsengewicht lag bei 95 g.

Im Radiojodtest:
KOMPENSIERTE JODFEHLVERWERTUNG.

Der Patientin wurden 10 mCi Jod^{131} verabreicht, wobei eine Dosis von 9.500 rad im Schilddrüsengewebe wirksam wurde.

5 Monate nach der Radiojodtherapie entwickelt die Patientin eine Hypothyreose, die auch 3 Jahre nach der Jod^{131}-Therapie nachweisbar war.

Für ihre Entstehung muß nach unseren heutigen Kenntnissen die Tatsache herangezogen werden, daß bei einem schon verminderten peripheren Hormonmangel noch zusätzlich durch die Radiojodtherapie aktives Schilddrüsengewebe zerstört wurde.

ZUSAMMENFASSUNG DER ANALYSE DER 7 PERMANENTEN HYPOTHYREOSEN:

Es darf festgestellt werden, daß unter Beachtung aller heute bekannten Faktoren eine Späthypothyreose in unserem Patientengut vermeidbar gewesen wäre.

Bei den 7 permanenten Hypothyreosen war einmal bei einem kleinen Schilddrüsengewicht die Dosis zu hoch veranschlagt worden.
Bei den verbliebenen sechs Fällen war nach heutiger Kenntnis der Endokrinologie der Schilddrüse zweimal die Indikation zur Radiojodtherapie falsch gestellt worden und bei den restlichen vier permanenten Hypothyreosen fand sich einmal eine ausbrennende Hyperthyreose, d.h. eine sich durch ihre Fermentaktivität erschöpfende und nicht therapienotwendige Hyperthyreose; zusätzlich fand sich ferner eine Jodfehlverwertung oder ein Exophthalmus.

C. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Berichte der letzten Jahre über die Zunahme der Hypothyreosen nach Radiojodtherapie waren Anlaß, anhand unseres Patientenmaterials zu diskutieren, welche Faktoren für die Entwicklung einer Hypothyreose bestimmend sein könnten.

Die Patienten wurden in der Zeit von 1956 bis 1964 einzeitig mit Jod^{131} behandelt. Die Nachuntersuchungen erfolgten in regelmäßigen Abständen. Sie waren erschwert, weil die Patienten teilweise verzogen oder verstorben waren, so daß unsere Nachuntersuchungen bei den einzelnen Fällen innerhalb der 8 Jahre meist nicht über 36 Monate hinausgingen.

Entsprechend der Häufigkeit der Hyperthyreosen beim weiblichen Geschlecht - in unserem Patientengut 91 % - finden sich die Hypothyreosen in gleicher Weise vorwiegend bei den Frauen. Der Altersdurchschnitt lag bei 50 - 60 Jahren.

Zum Nachweis der steuerungsunabhängigen Schilddrüsenfunktion ist der Thybon-Suppressionstest als diagnostisch klärender Funktionstest in jedem zu therapierendem Falle zu fordern. Bei einer Senkung der Jodspeicherungskurve unter Thybon um 50 % des Ausgangswertes kann eine Hyperthyreose ausgeschlossen werden. Der positive Thybon-Suppressionstest zeigt, daß die Wechselwirkung zwischen peripherem Schilddrüsenhormon und TSH nicht unterbrochen ist, sondern daß die Vermehrung des peripheren Schilddrüsenhormons zu einer Dämpfung der TSH-Ausschüttung führt und damit zu einer verminderten Jodaufnahme in der Schilddrüse.

Gleichermaßen kann dabei sowohl eine kompensierte Jodfehlverwertung als - nach EISNANN (1966) - auch eine Überlagerung durch das vegetative-endokrine Syndrom, das von CURTIUS geprägt wurde, ausgeschlossen werden. Nach dessen Ansicht stehen Beschwerden im Vordergrund, die durch eine angiospastische Diathese bedingt sind. Sie werden von den Patienten häufig als Kreislaufstörungen angesehen. Im Radiojodtest imponieren sie durch eine Jodspeicherungskurve, die paralell versetzt oberhalb der Norm verläuft. Klinisch weisen die Patienten eine hyperthyreote Symptomatik auf.

Retrospektiv haben wir bei unseren in den Jahren 1956 bis 1964 mit Radiojod therapierten 160 Patienten die vor der Jod^{131}-Therapie durchgeführten Radiojodteste nach derzeitigem Wissen nachkontrolliert und fanden folgendes Ergebnis:

63 % hatten eine echte Hyperthyreose

15 % eine Hyperthyreose mit einer Jodfehlverwertung

17 % eine kompensierte Jodfehlverwertung

5 % eine kompensierende Hyperplasie.

Das bedeutet, daß 22 % der Patienten keine echte hyperthyerote, steuerungsunabhängige Funktionslage aufwiesen.

17 % von ihnen kompensierten den peripheren Hormonmangel auf der Basis einer Jodfehlverwertung durch vermehrte Ausschüttung z.T. hormoninaktiver Stoffe. Die Jodspeicherungskurve lag im Normbereich, zeigte gelegentlich eine beschleunigte Ausschüttungshalbwertzeit bei erhöhtem Gesamtserumjodspiegel. Die hormonaktive Butanolfraktion war erniedrigt.

5 % der Patienten zeigten eine erhöhte Jodavidität bei erniedrigtem Gesamtserumjod. Die Schilddrüse war palpatorisch und im Szintigramm vergrößert als Ausdruck der Kompensation des peripheren Hormonmangels durch eine Hyperplasie der Schilddrüsenzellen.

Von besonderer Wichtigkeit für die Entstehung einer Hypothyreose ist das GEWICHT der Schilddrüse in Beziehung zur wirksamwerdenden Dosis in rad. Das Schilddrüsengewicht, das zunächst nur geschätzt worden war, wurde nach den vormals angegebenen Formeln neu berechnet, um auch diese Fehlerquelle für die Entwicklung einer Hypothyreose ausschließen zu können.

Bei der tabellarischen Gegenüberstellung der geschätzten zu den berechneten Gewichten (Seite 25-35) ist ersichtlich, daß die Fehlerbreite bis zu 85 % des Ausgangsgewichtes beträgt. Die Schätzung war bis auf einen Fall immer zu niedrig veranschlagt worden. Die Gewichte lagen in der Berechnung bis zu 50 % höher als angenommen. Somit wurde entsprechend der Fehleinschätzung der Schilddrüsengewichte eine zu geringe Dosis verabreicht. Daß sich dennoch Hypothyreosen entwickelten, ist verständlich, weil nach der Formel von SCHOKNECHT (Seite 37) das Schilddrüsengewicht nur eine der variablen Größen zur Berechnung der Dosis in rad ist.
Kleine Schilddrüsen erhalten in der Regel eine relativ höhere Dosis, weil der Schätzfehler seltener ist und das relative Kolloidvolumen (als wirksam bestrahlter Raum) kleiner ist. Darum zeigten die Kontrolluntersuchungen, daß in diesen Fällen bei relativ hoher Dosis Jod^{131} häufiger mit der Entwicklung von Hypothyreosen zu rechnen ist.

Viele Arbeiten (LARSSON, SCHNEIDER) messen dem niedrigen

Schilddrüsengewicht jüngerer Patienten besondere Bedeutung bei.
Erklärt wird die besondere Ansprechbarkeit der kleinen Schilddrüsen dadurch, daß sich das Jod^{131} auf einen kleineren Raum verteilt und damit direkt und schneller wirksam werden kann. Bei den größeren Strumen müssen degenerative Umbauvorgänge angenommen werden, die ein anderes Verteilungsschema des Radioisotops ergeben.
Die größere Empfindlichkeit der Schilddrüsenzellen bei jüngeren Patienten und die oft sehr geringe Dosis Jod^{131}, die zu einer hypothyreoten Stoffwechsellage führen soll, wäre durch eine im jugendlichen Alter entsprechend stärkere potentielle Auswirkung der anfallenden Regeneration der Zellen denkbar. Elektronenmikroskopische oder Tierversuche über die Überlebensdauer der Schilddrüsenzelle sind jedoch bisher nicht bekannt.

Die höhere Gefährdung der jüngeren Patienten, nach Jod^{131}-Therapie in eine hypothyreote Stoffwechsellage zu kommen, kann wohl auch in der unterschiedlichen Durchblutungsgröße der Schilddrüse in Abhängigkeit zum Gefäßzustand der Patienten gesehen werden. Die gute Vascularisation und die damit gegebene verbesserte Durchströmungsgröße des Schilddrüsenparenchyms bewirken eine exakte Verteilung der radioaktiven Substanz im Gewebe und eine Direktwirkung in der Zelle.

Im Widerspruch zu diesen Überlegungen stehen die von GREEN und WILSON gemachten Beobachtungen, daß eine Hypothyreose unter 40 Jahren sehr selten ist.

Bei den 160 Patienten, die in unserem Institut mit Radiojod therapiert wurden, fand sich kein Jugendlicher bis zum 25.Lebensjahr, da diese Patienten aus Gründen des Strahlenschutzes von der Therapie ausgenommen wurden. Über die oft beschriebene Strahlensensibilität der kleinen Schilddrüse bei jüngeren Patienten läßt sich also in unserem Krankengut wenig aussagen, da das Material zu klein ist.

Bei unseren klinischen Untersuchungen zeigte sich, daß 69 % der Patienten ein Schilddrüsengewicht zwischen 25 und 70 g aufwiesen. Auf diese Patientengruppe entfielen 13 passagere und permanente Hypothyreosen. Sie machten 6 der insgesamt 7 nachgewiesenen permanenten Hypothyreosen aus.
31 % der Patienten zeigten ein Schilddrüsengewicht von 75 bis 200 g, 3 waren hypothyreot. Eine noch nach drei Jahren nachweisbare Hypothyreose fand sich in dieser Gewichtsgruppe.

Somit darf der Rückschluß gezogen werden, daß Schilddrüsen mit einem Gewicht unter 70 g gefährdeter für eine Hypothyreose sind als höhergewichtige.

Vergleichende Gegenüberstellung der Arbeiten von CHAPMAN und DUNN, BELING und EINHORN zu den Ergebnissen unseres Instituts sind dadurch erschwert, daß diese Autoren ausschließlich vom mCi ausgehen. Über die in der Schilddrüse aufgenommene Menge Jod^{131} und ihre biologische Wirksamkeit im Gewebe (rad) liegen keine Berichte vor.

Den großen Unterschied von rad und mCi läßt die grafische Gegenüberstellung beider Größen erkennen. Es ergibt sich keinerlei Vergleichsmöglichkeit.

In den Jahren 1951 - 1953 wird von LARSSON eine Hypothyreoserate von 13 % angegeben. Dabei konnte er feststellen, daß die Rezidivstrumen post operativ den höchsten Anteil hatten, die diffusen Strumen parenchymatosa nur 1/3, die Knotenstrumen nur 1/5 der Hypothyreosen nach Radiojodtherapie ausmachten. LARSSON zeigt ferner, daß für den Entstehungsmechanismus der Hypothyreose eine unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit der Schilddrüse angenommen werden muß. Nach seinen Beobachtungen benötigen ältere Patienten eine weitaus höhere Strahlendosis, um eine Hypothyreose zu entwickeln als jüngere Patienten.

SCHNEIDER gibt in seinem Patientengut ein Ansteigen der Hypothyreose in Abhängigkeit von der Höhe der Dosis und von der Länge des Zeitraumes nach Jod^{131}-Therapie an. Er fand nach 1 Jahr 2,5 %, nach 15 Jahren eine Zunahme der Hypothyreosen auf 27 % in Abhängigkeit von höheren Dosisgaben.

Bei der ALTERSVERTEILUNG aller mit Jod^{131} untersuchten Patienten fand sich folgender prozentualer Anteil:

5 % zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr
20 % zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr
48 % zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr.

Die letztgenannte Altersgruppe nimmt eine Sonderstellung ein, da sich sowohl bei niedriger als auch hoher wirksamer Dosis von Jod^{131} in rad prozentual der gleiche Anteil an Hypothyreosen fand.

Da das Patientengut hauptsächlich aus Frauen besteht, kommt der hormonellen Gesamtumstellung des Organismus im Klimakterium und der Menopause eine besondere Bedeutung zu. Auch pluriglanduläre Störungen, insbesondere der Ausfall der Ovarialhormone und die dadurch bedingte Auswirkung auf die Hypophyse, scheint eine entscheidende Rolle zu spielen.

Damit könnte die Tatsache ihre Erklärung finden, daß die Gewebe unter den veränderten hormonellen Einflüssen auch eine veränderte Ansprechbarkeit auf die radioaktiven Substanzen zeigen können.

Vordergründig wird von den verschiedenen Untersuchergruppen die Höhe der DOSIS IN RELATION ZUM SCHILDDRÜSENGEWICHT herausgestellt.

Berichte von GREEN und WILSON zeigen eine Zuwachsrate der Hypothyreosen bei immer gleichbleibender Dosis von 7.000 rad:

nach	1 Jahr	= 9 %
nach	10 Jahren	= 29 %
nach	12 Jahren	= 40 %.

In Anbetracht des hohen Prozentsatzes von 40 % Hypothyreosen 12 Jahre nach Jod^{131}-Therapie wurden von dieser Arbeitsgruppe 1964 erstmals Ergebnisse mit reduzierter Dosis auf 3.500 rad bekanntgegeben. In den 6 nachuntersuchten Monaten fanden sie den Hypothyreosenanteil unter 5 %. In Anbetracht des kurzen Zeitraumes ist damit zunächst nur etwas über die passagere (temporäre) Hypothyreose ausgesagt.

SCHNEIDER führt in seiner Diskussion aus, daß die Therapiedosis so niedrig wie möglich gehalten werden sollte. Er befürwortete daher die Mehrzeittherapie, um die Ansprechbarkeit des Gewebes auf Jod^{131} zu beobachten.

Demgegenüber ist die Vorstellung von GAUWERKY (1967) interessant, der dem REUTILISATIONSFAKTOR des Gewebes eine wichtige Rolle für die Entstehung einer Späthypothyreose zuerkennt. Seiner Ansicht nach müßte 2- und 4 Std. nach Therapieeintritt durch Endojodingabe eine Blockade der Schilddrüse erreicht werden, wodurch diese ihr einmal aufgebautes Verteilungsmuster des Jod^{131} aufrecht erhält. Ohne diese Absättigung der Schilddrüse mit Jod sei in einem wahrscheinlich individuell unterschiedlichem Maße vor einer Ausscheidung des radioaktiven Jods durch den Urin eine

Freisetzung in den Körperzellen möglich und damit auch ein erneutes Wirksamwerden in der Schilddrüse. Praktisch gesehen würde das bedeuten, daß die Menge unserer radioaktiven Substanz höher liegt als berechnet und damit ein weiterer Faktor für den Entstehungsmechanismus einer Späthypothyreose gegeben ist. GAUWERKY lehnt die von vielen Autoren befürwortete Fraktionierung der Therapiedosis ab. Er glaubt, daß dadurch die Fehlerbreite der Dosisberechnung erhöht wird, und zum anderen die unterschiedliche Ansprechbarkeit der Gewebe in verschiedenen Zeiträumen nicht beurteilt werden kann.

Im Laufe der Untersuchungen prüften wir den Einfluß von Pharmaka auf die effektive Halbwertszeit des Jod^{131}, auf die maximale Speicherung und auf die Einbaurate des Jod^{131} in der Schilddrüse (Jodfehlverwertung).

Das Patientengut gliederten wir nach der unterschiedlichen Sedierung auf und konnten feststellen, daß in einem bestimmten Prozentsatz schon eine Änderung des Milieus und das Herausgenommensein aus dem Alltag eine Änderung der effektiven Halbwertszeit herbeiführten.

Die LIBRIUM-Medikation zeigte unabhängig von der Dosishöhe eine Verkürzung der effektiven HWZ. Das bedeutet, daß die Schilddrüsenfunktion stimuliert und das Jod^{131} schneller umgesetzt wird. Die Dosis an radioaktivem Jod^{131} würde somit theoretisch zu einer befriedigenden Therapie nicht ausreichen. Wie die grafische Darstellung (Seite) zeigt, ist LIBRIUM für eine Sedierung vor und während der Jod^{131}-Therapie ungeeignet, da eine nicht voraussehbare größere Dosis berechnet werden müßte.

Dagegen fiel bei unseren 1965 therapierten Patienten auf, daß diese unter einer Sedierung mit VALIUM ihre effektive HWZ bis auf 8 Tage normalisierten. Die von uns berechnete Therapiedosis radioaktiven $Jods^{131}$ lag somit höher als beabsichtigt. - Diese Beobachtung scheint von großer Bedeutung, da man schon in der Vorbereitungszeit durch eine entsprechende Sedierung in der Lage wäre die geplante Dosis entscheidend zu reduzieren oder sogar ganz auf die Resektion durch strahlende Substanzen zu verzichten.

Ein entsprechender Beobachtungszeitraum, der diese Hypothese erhärten könnte, steht noch aus.

Die MAXIMALE SPEICHERUNG verteilte sich vor der Therapie auf alle Altersklassen gleichmäßig und betrug 70 - 100 % der zugeführten Dosis/Ltr. Eine wesentliche Änderung unter der Therapie mit Jod^{131} konnten wir nicht feststellen. Eine Anhebung des Maxismus fanden wir lediglich unter einer Sedierung von VALIUM, wie die Arbeit von HOPPE und Mitarbeiter gezeigt hat.

Die Beeinflussung der JODFEHLVERWERTUNG war für uns von großer Wichtigkeit.

Bei einer Gegenüberstellung valiumsedierter Patienten und einer Gruppe andersartig Sedierter ergibt sich eine Steigerung der Einbaurate des Jods^{131} in die hormonaktive Fraktion unter VALIUM.

Das Verhältnis des BEJ zum PBJ wurde bis zu 75 % deutlich verbessert.
Das Vergleichskollektiv mit Bellergal und Pansedon ergab eine Jodaufnahme zwischen 85 - 100 % und war damit unauffällig. Die effektive HWZ zeigte keine Beeinflussung, d.h. somit auch keine Verlängerung auf 8 Tage und Normalisierung des Jodumsatzes. Nach 6 Monaten fand sich bei diesem willkürlich herausgegriffenen Patientenkollektiv in keinem Falle eine Besserung der vor der Therapie bestandenen Jodfehlverwertung.

Vorstellbar sind diese Veränderungen der Jodfehlverwertung nur, wenn man eine Schädigung in den Mitochondrien der verbliebenen Schilddrüsenzellen annimmt, die sich in jede Regenerationsphase fortpflanzt und eben nach Jahren zur Hypothyreose führen kann.
Die Jodfehlverwertung erfordert somit eine genaue Analyse, da sie alle Synthesestufen des Thyroxins umfassen kann: als Jodinations-, Jodisations-, Jodthyrosinkopplungs- und Dejodierungsinsuffizienz wie auch durch Inkretion atypischer Eiweißkörper.

LARSSON berichtet ausführlich über seine Erfahrungen der Jodfehlverwertung nach Radiojodtherapie, die entweder schon bestanden hat und sich verstärkte bzw. unter der Therapie entwickelte.

Die ANALYSIERUNG der 7 permanenten Hypothyreosen nach Radiojodtherapie ergab retrospektiv, daß sie lediglich als Hyperthyreose therapiert worden waren. Die Behandlung wurde aber dadurch erschwert, daß sich zusätzlich entweder ein Exophthalmus, eine Jodfehlverwertung oder eine sogenannte "ausbrennende" Hyperthyreose nachweisen ließ. Der Krankheitsbeginn der 7 permanenten Hypothyreosen lag bis zu 10 Jahren zurück.
Die Altersverteilung entsprach dem der temporären Hypothyreosen.

Die mittlere wirksame Dosis an Jod^{131} betrug 8.900 rad. Das errechnete mittlere Schilddrüsengewicht lag bei 36 g.

Für die Altersgruppen, in denen nach mittlerem Durchschnitt das Schilddrüsengewicht zu klein war, dürfte die Entstehung einer Späthypothyreose dadurch bedingt sein.
Unter der Therapie zeigten die Patienten eine Reduzierung des Schilddrüsengewichtes mit einer Schwankungsbreite von 29 - 84 % gegenüber dem berechneten Ausgangsgewicht. Die Reduzierung des Gewichtes nach der Radiojodtherapie über 50 % ist nach unseren Ermittlungen nur dann von entscheidender Bedeutung, wenn das Schilddrüsengewicht bei 30 g lag, wie wir es in einem Beispiel einer permanenten Hypothyreose sich entwickeln sahen.

Die unserem Patientenkollektiv angehörenden 7 = 4,4 % permanenten Hypothyreosen führen zu der Frage, ob zur Entwicklung der Späthypothyreose oder aber der fehlenden Rückbildung einer temporären Hypothyreose andere Faktoren als Dosis und Gewicht maßgeblich sind. Insbesondere ist dabei die Zunahme oder Abnahme der Jodfehlverwertung sowie die unterschiedliche Ansprechbarkeit des Schilddrüsengewebes auf Jod^{131} von Bedeutung.

Zum anderen kommt der Sedierung vor der Therapie eine entscheidende Rolle zu, da sie eine Änderung der effektiven HWZ herbeiführen kann und bei Verlängerung derselben eine Änderung der Therapiedosis bedingt.

C. ZUSAMMENFASSUNG

An Hand von 160 mit Jod^{131} therapierten Patienten unseres Institutes (1956 - 1964), die als hyperthyreot angesehen wurden, wird der Frage nach der Entwicklung einer permanenten Hypothyreose nachgegangen.

Wichtig für uns war die Frage, ob nach heutiger Kenntnis tatsächlich nur Hyperthyreosen therapiert wurden. Die Untersuchung ergab retrospektiv bei 22 % der Patienten (= 35) keine Hyperthyreose vor Therapiebeginn sondern eine kompensierte Jodfehlverwertung und kompensierende Hyperplasie. Trotzdem wurde in dieser Patientengruppe lediglich eine permanente Hypothyreose bis 36 Monate nach der Therapie nachgewiesen.
Es wird die Bedeutung der Dosis in rad herausgestellt und die große Streuungsbreite gegenüber der Dosierung in mCi.
Das Schilddrüsengewicht unserer Untersuchungen zeigt die Fehleinschätzung der palpatorischen zu den retrospektiv berechneten Gewichten. Ersteres war fast immer zu klein veranschlagt worden. Bei 6 der permanenten Hypothyreosen lag das Gewicht zwischen 25 und 70 g.

Die effektive Halbwertzeit zeigte unter den verschiedenen Sedativa eine deutliche Beeinflussung. Unter Valium näherte sie sich der Norm von 8 Tagen und wird entscheidend für die Entwicklung der Hypothyreose angesehen.

Die maximale Speicherung lag vor und nach der Jod^{131}-Therapie in einer Streuungsbreite von 75 - 100 %. Das Maximum wurde unter Valium auf 100 % angehoben.

Die 7 permanenten Hypothyreosen (= 4.4 %) unseres Patientengutes wurden im einzelnen analysiert.

Die gewonnenen Ergebnisse wurden im Zusammenhang mit dem bisher vorliegenden Schrifttum diskutiert.

Literaturverzeichnis

ANDERSON, J.W., W.M. CONAHHEY et al.:
Diagnostic Value of Thyroid Antibodies
J.Clin.Endocr. 27, 937-944 (1967)

BANSI, H.W.:
Krankheiten der Schilddrüse
Handbuch d.Inn.Med., Bd.VII/1, S.457,4.Aufl.(1953)

Künstliche Radioisotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. 1953

Zur Problematik der Pathogenese der Basedow'schen Krankheit und Thyreotoxikosen sowie der endokrinen Ophthalmopathie
DMW, Nr. 47, S. 2089 (1965)

BANSI, H.W., E. HÜBNER, C. LAUBINGER:
Spätergebnisse nach Radiojodtherapie der Hyperthyreose (Klinischer Teil).
Verhand.d.Dtsch.Ges.f.Inn.Med 72, 432-436 (1967)

BELING, U., J. EINHORN:
Incidence of hypothyroidism and recurrences following J^{131} treatment of hyperthyroidism.
Acta radiol. 56, 275-288 (1961)

BURGER-GIRARD, N.:
Schilddrüsen-Autoantikörper.
Praxis 53, Nr. 49, 1646-1649 (1964)

COPER, H., H. SELBACH:
Klassifikation sowie pharmakologische und klinische Grundlagen der Psychopharmakotherapie.
Internist, Jhrg. 8, Heft 9, 313-322 (1967)

DUNN, J.T., E.M. CHAPMAN:
Rising Incidence of Hypothyroidism after Radioactive-Iodine Therapie in Thyrotoxicosis.
New Engl.J.Med., Vol. 271, No.20, 1037-1042 (1964)

EINHORN, J. et al.:
Thyroid antibodies after ^{131}J treatment for hyperthyroidism.
J.of Clin.Endocr.and Metabol., Vol. 25, No. 9 ; (1965)

EISMANN, G.:
Der Radiojodtest beim vegetativ-endokrienen Syndrom der Frau (VES).
Intern.Prax. 6, 447-454 (1966)

FARSCHIDPUR, D., P. MEIISEL:
Über das Auftreten von Hypothyreosen nach Radiojodresektion.
Fortschr.Röntgenstr., Bd. 98, Heft 2 (1963)

FELLINGER, K., R. HÖFER, H. SCHATZ:
Die klinische Bedeutung der Schilddrüsen-Autoantikörper.
Wiener Zschr.f.Inn.Med., Jahrg.46, Heft 9 (1965)

GAUWERKY, F., F. PETERSEN:
Über die normale Jodavidität der Schilddrüse.
Suppl.Nucl.Med., 2 ad II, 99 - 107 (1965)

GAUWERKY, F., F. PETERSEN:
Spätergebnisse der Radiojodtherapie der Hyperthyreose (Radiol.Teil)
Verhandlg.d.Dtsch.Ges.f.Inn.Med.72, 436-440 (1967)

GREEN, M., G.M. WILSON:
Thyrotoxicosis treated by surgery of iodine-131: With special reference to development of hypothyroidism.
Brit.M.J., 1 : 1005-1010 (1964)

HOPPE, G., P. MEIISEL:
Vergleichende Untersuchungen zur Gewichtsbestimmung der Schilddrüse aus dem Scannerbild.
Fortschr.Röntgenstr., Bd.103, Heft 1 (1965)

HOPPE, G., R. HELLE:
Die protrahierte 131 J-Therapie der Hyperthyreose unter Valium-Sedierung. Ein mögliches Prinzip zur Verminderung des Hypothyreoserisikos.
Dtsch.Röntgenkongreß 1966, Teil A: 149-151.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart.

HOPPE, G., R. HELLE:
Analyse der dosisverändernden Wirksamkeit verschiedener Sedativa bei der Radiojodtherapie der Hyperthyreose.
Fortschr.Röntgenstr. 106, 224-230 (1967)

HOPPE, G.: Die Therapie der sog. kompensierenden Hyperplasie der Schilddrüse.
FPF (Med.), Heft 17, 547-548 (1967)

HORST, W., R. PRÊVÔT, H. FRANKE:
Die Wirkung therapeutischer Radiojoddosen auf die Hormonsynthese der Schilddrüse.
Strahlentherapie 106, 139-148 (1958)

HORST, W.: Klinische Radiojoddiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen.
Strahlenbiol., -therapie, Nuklearmedizin, Krebsforschung, 787-917 (1952-1958)

HORSTER, F.A., H. SCHLEUSENER, K. SCHIMMELPFENNIG:
Neue Befunde zur Pathogenese der Basedow'schen Krankheit.
DMW Nr. 14, April 1967, 661 - 666

HORSTER, F.A., H. SCHLEUSENER, K. SCHIMMELPFENNIG:
Die Bedeutung von TSH, LATS und EPF bei verschiedenen Formen der Schilddrüsenüberfunktion
DMW, Nr. 14, 673 - 676, April 1967

KLEIN, E.: Schilddrüsenfunktion und Jod-Stoffwechsel.
Internist, Jhrg.4, Heft 8 (1963)

KROKOWSKI, KUNZE, FLEHMIG:
Die normale Schilddrüsenfunktion im Radiojodtest in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht.
Nuklear.Med. 4, 200-205 (1964)

KÜHN, K.M : Diagnostik der Schilddrüsenkrankheiten mit Radiojod.
Radiologe, Jhrg.5, Heft 2 (1965)

LAHM, W.: Die Röntgenbehandlung des M. Basedow und der Hyperthyreose.
Strahlentherapie 90, 519-526 (1953)

LANGBEIN, W.:
Ergebnisse der Radiojodtherapie (J^{131}) bei Hyperthyreosen.
Rad.biol.ther. 8/5, 557-569 (1967)

LARSSON, L.G.:
Studies of Radioiodine Treatment of Thyrotoxicosis.
Acta radiol.Suppl. 126 (1955)

OESER, H., H. BILLION, H.G. MEHL:
Die Behandlung der Hyperthyreosen mit Radiojod.
Künstl.Radioisotope in Physiologie, Diagnostik, Therapie, 798-822 (1953)

PÖLDINGER, W.:
Kompendium der Psychopharmakotherapie.
Wiss.Dienst "ROCHE"

RIEDER, W.: Kritisches zur Röntgenbestrahlung des M.Basedow
Strahlentherapie 36, 64-87 (1930)

SCHINDLER, H.:
Psychotrope Pharmaka bei Hyperthyreosen mit vegetativen Randzuständen.
Med.Klin. 61, Nr. 2 (1966)

SCHNEIDER, C.:
Behandlung der Thyreotoxikose mit J^{131}.
Strahlentherapie 127

STARR, P., H.L. JAFFE, L. OETTINGER jr.:
Late Results of J^{131} Treatment of Hyperthyroidism in 73 Children and Adolescents during 1949-1961.
J.Nuclear Med. 5, 81-89, Febr. 1964.

STUMPF, W., E.H. GRAUL, H. RIES:
Die Wirkung psychotroper Substanzen auf die Schilddrüsenfunktion.
Arzneimittelforsch. 13, 8 (1963)

UTHGENANNT, H., W. MÜLLER, J. WEINREICH:
Über die Häufigkeit und klinische Bedeutung von Autoantikörpern bei Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere bei der Hyperthyreose.
DMW, Jhrg. 91, Nr.10, 437-443 (März 1966)

ZUCKSCHWERDT, L., V. BAY, W. GUSEK:
Entwicklung atypischer Adenome in der Thyreoidea als Spätfolge der Therapie mit J^{131}.
Med.Welt Nr. 15 (1966)

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Professor Dr. F r o m m h o l d
für die Übernahme des Referates und die Betreuung
der Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich
Herrn Dr. H o p p e
für seinen Rat und seine Unterstützung während der
Fertigstellung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 5. April 1932 wurde ich, Renate Helle, in Bad Liebenwerda geboren.

Von 1946 - 1950 besuchte ich die Oberschule in Elsterwerda, an der ich mein Abitur ablegte und anschliessend meine Ausbildung als medizinisch-technische Assistentin begann.

Nach bestandenem Staatsexamen an der Schule für Medizinisch-Technische Assistenten in St. Jakob in Leipzig, 1953, war ich bis 1957 in Berlin und Hamburg als Röntgenassistentin tätig.
1957 bewarb ich mich an der Freien Universität Berlin zum Medizinstudium und erhielt zum Sommersemester 1957 meine Zulassung.
Am 11. Mai 1963 bestand ich die ärztliche Prüfung und erhielt nach 2 Jahren Medizinalassistentenzeit am 15. Juli 1965 meine Vollapprobation.

Nach einem halben Jahr als Assistenzärztin auf der Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Berlin-Hohengatow begann ich im Januar 1966 meine Ausbildung als Röntgenologin im Städt. Auguste-Viktoria-Krankenhaus in Berlin-Schöneberg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Frommhold.

Im Röntgeninstitut des Auguste-Viktoria-Krankenhauses bin ich zur Zeit noch tätig.

März 1968